

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1959-1960 — Thèse N° 15

Les anticoagulants spontanés au cours du lupus érythémateux

(Leur rôle dans les complications hémorragiques)

THESE

PRÉSENTÉE A LA

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 28 Janvier 1960

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

PAR

Robert BESAND

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né le 3 Juillet 1931, à STRASBOURG (Bas-Rhin)



Imprimerie Générale Lyonnaise
32, cours Gambetta, 32 - LYON

1960

**Les anticoagulants spontanés
au cours du lupus érythémateux**

(Leur rôle dans les complications hémorragiques)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553605_0077

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
Année Scolaire 1959-1960 — Thèse N° 15

Les anticoagulants spontanés au cours du lupus érythémateux

(Leur rôle dans les complications hémorragiques)

THESE

PRÉSENTÉE A LA

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 28 Janvier 1960

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

PAR

Robert BESAND

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né le 3 Juillet 1931, à STRASBOURG (Bas-Rhin)



Imprimerie Générale Lyonnaise
32, cours Gambetta, 32 - LYON

1960

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen honoraire M. J. LEPINE
 Doyen M. H. HERMANN, Correspondant de l'Institut
 Assesseur M. LEVRAT

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. NICOLAS, COLLET, GUIART, CADE, PATEL, LEPINE,
 TRILLAT, MOURIQUAND, MAZEL, GARIN,
 GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY.

PROFESSEURS

Physiologie	MM. HERMANN
Clinique Urologique	CIBERT
Physique Biologique, Radiologie, physiothérapie (détaché à Beyrouth)	PONTHUS
Clinique Neuro-Psychiatrique et Hygiène mentale	DECHAUME
Thérapeutique chirurgicale et Chirurgie opératoire	ROCHET
Clinique des maladies infectieuses et bactériologie	SEDAILLAN
Chimie organique et Toxicologie	CHAMBON
Clinique chirurgicale	WERTHEIMER
Hydrologie thérapeutique, Climatologie et Ecologie sociale	DELORE
Clinique médicale	PAUPERT-RAVAULT
Clinique et Prophylaxie cardio-vasculaires	FROMENT
Clinique médicale	CROIZAT
Chimie biologique et médicale	ENSELME
Clinique Chirurgicale	MALLET-GUY
Clinique chirurgie orthopédique et de chirurgie infantile	GUILLEMINET
Pharmacie galénique et matière médicale	REVOL
Clinique gynécologique	POLLOSSON
Clinique obstétricale	PIGEAUD
Médecine du Travail	BOURRET
Clinique médicale	LEVRAT
Hygiène et action sanitaire et sociale	SOHIER
Clinique stomatologique	DUCCLOS
Clinique médicale infantile et hygiène du 1er âge	BERNHEIM
Biologie médicale et pharmacodynamie	JOURDAN
Botanique et Cryptogamie	NETIEN
Clinique chirurgicale	BERTRAND
Chimie analytique pharmaceutique	BADINAND
Pharmacie et Pharmacologie	DREVON
Médecine légale et Déontologie	ROCHE
Parasitologie et Pathologie exotique	COUDERT
Clinique otho-rhino-laryngologique	MOUNIER-KUHN
Clinique ophtalmologique	PAUFIQUE
Clinique dermatologique et syphiligraphique	THIERS
Clinique de pneumo-phthisiologie	BRUN
Clinique traumatologique des membres	CREYSSSEL Jean
Cancérologie	DARGENT
Anatomie pathologique	GUICHARD
Pathologie générale et expérimentale	GIRARD Paul
Anatomie	LATARJET
Pathologie chirurgicale	PEYCELON
Thérapeutique	GIRARD Marcel
Pathologie médicale	VACHON
Physio-pathologie des voies respiratoires	GALY
Histologie	X...

PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL

Physique nucléaire appliquée à la médecine M. BERGER



PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Obstétrique	MM. BANSSILLON
Parasitologie	ROMAN
Bactériologie	BERTOYE
Physiologie	CIER J.-François
Physiologie	CHATONNET
Pharmacie galénique et matière médicale	DORCHE

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Chimie organique et toxicologie	MM. PERROT Louis
Anatomie pathologique	FEROLDI Jacques
Pharmacie et Pharmacologie	CIER André
Chimie biologique et médicale	CREYSSEL Roger
Anatomie	DUROUX Emile
Thérapeutique	BRETTE René
Histologie	DUMONT Louis-Prosp.
Hygiène	THIVOLET Jean
Parasitologie	GARIN Jean-Paul
Physique	MORET Robert
Botanique et Cryptogamie	ODDOUX Lucien

AGREGES EN EXERCICE

Neuro-chirurgie	Chargé d'enseignement	MM. LECUIRE
Cardiologie	—	GONIN André
Obstétrique	—	MATHIEU Jacques
Orthopédie	—	MARION Joseph
Propédeutique médicale	—	PONT Maurice
Pathologie médicale	—	VIGNON Georges
Pathologie médicale	—	REVOL Louis
Pathologie chirurgicale	—	JAUBERT
		de BEAUJEU
Médecine générale	—	TRAEGER Jules
Pathologie chirurgicale	—	GUILLEMIN Georges
Electro-radiologie	—	PAPILLON Jean
Obstétrique	—	BURTHIAULT René
Pédiatrie, Puériculture	—	FRANÇOIS René
Médecine générale	—	GUINET Paul
Pathologie chirurgicale	—	SAUTOT Jean
Chirurgie générale	—	MARION Pierre
Chirurgie générale	—	MICHAUD Pierre
Maladies infectieuses	—	MONNET Paul
Oto-rhino-laryngologie	—	GIGNOUX Marcel
Stomatologie	—	FREIDEL Charles
Médecine générale	—	PLAUCHU Marcel
Pathologie médicale	Chargé d'enseignement	DEVIC Michel
Médecine légale	—	COLIN Marcel
Neurologie	—	GUYOTAT Jean
Obstétrique	—	DUMONT Martial
Urologie	—	DURAND Louis-Noël
Chirurgie générale	—	FRANCILLON Jacques
Médecine générale	—	DESPIERRES Charles
Chirurgie générale	—	de MOURGUES Georg.
Chirurgie générale	—	SAUBIER Eugène
Dermatologie	—	COLOMB Daniel
Médecine du Travail	—	TOLOT François
Neurologie, Psychiatrie	—	SCHOTT Bernard
Ophtalmologie	—	BONAMOUR Georges

EXAMINATEURS DE LA THESE

Président : M. le Professeur THIERS
 Assesseurs : M. le Professeur Agrégé GONIN
 M. le Professeur Agrégé REVOL
 M. le Professeur Agrégé COLOMB

A LA MEMOIRE DE MON PERE

Sa vie restera pour moi un exemple.

A MA MERE

Je lui dois tout.

Qu'elle trouve ici un faible témoignage
de filiale affection et de reconnaissance
pour les lourds sacrifices que lui a imposés
mon éducation.

A MON EPOUSE

En témoignage de tout mon amour.

A MON FRERE

Mon meilleur ami.

A MA BELLE-SŒUR

A MES BEAUX-PARENTS

Pour toute leur affection.

A MES GRANDS PARENTS

A TOUS LES MIENS

A TOUS MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR THIERS

*Professeur de Clinique Dermatologique et Syphiligraphique
à la Faculté de Médecine de Lyon*

Médecin des Hôpitaux

Un semestre passé dans son service nous a permis de bénéficier de la richesse de son enseignement.

Aujourd'hui il nous fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il veuille trouver ici l'expression de nos remerciements les plus sincères et de notre très respectueux hommage.

A NOS JUGES :

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ GONIN

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ REVOL

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ COLOMB

Nous nous souviendrons le leur enseignement, tant à la Faculté qu'à l'Hôpital. enseignement qui a contribué à notre formation médicale.

Nous les remercions de l'honneur qu'ils nous ont fait en siégeant à notre Jury et les prions d'accepter l'expression de notre profonde gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR JEAN FAVRE GILLY

Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse.

Il nous a guidé avec bienveillance dans l'élaboration de ce travail sans ménager son temps et nous a toujours reçu fort gentiment.

Sa haute compétence, son amabilité et sa grande compréhension ont rendu notre tâche agréable.

Qu'il nous soit permis de lui dire toute notre profonde gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CREYSSSEL

Nous lui sommes redevable des investigations électrophorétiques des deux observations lyonnaises.

Respectueux hommages.

A MONSIEUR J.-P. THOUVEREZ

A qui revient le mérite d'avoir mis au point certaines techniques de recherche et d'isolement des anticoagulants.

Nous le remercions très sincèrement de nous avoir fourni une grande partie de notre bibliographie et de s'être intéressé à notre travail.

A MONSIEUR LE MÉDECIN-GÉNÉRAL D. GIRAUD
*Directeur de l'Ecole du Service de Santé Militaire
et de l'Hôpital Militaire d'Instruction Des Genettes
Professeur Agrégé du Val-de-Grâce*

A NOS MAÎTRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE LYON
ET DES HÔPITAUX CIVILS ET MILITAIRES DE LYON ET DE TOULOUSE

A NOS CAMARADES DE L'ECOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE
ET DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE LYON

INTRODUCTION ET HISTORIQUE

Les complications hémorragiques des lupo-érythémato-viscérites si elles ne sont pas des manifestations fréquentes et classiques ont cependant fait l'objet d'un certain nombre d'études.

En effet certains auteurs comme Kaposi (1872), Osler (1895) avaient observé des hémorragies diffuses au cours du lupus érythémateux, plus tard Keil (1947), Hargraves (1952), puis en France Laporte (1956), Jacquot, Lissac et Dayras décrivirent des purpuras thrombocytopéniques hémorragiques au cours de la même affection.

A côté de la thrombocytopénie, un autre mécanisme a été invoqué par plusieurs auteurs ces dernières années. Ceux-ci ont rattaché les troubles de la coagulation, au cours du lupus érythémateux, à la présence d'un anticoagulant circulant.

Aux Etats-Unis et en Angleterre, Conley, Rathburn, Morse et Robinson (en 1948), Conley et Hartmann, Frick (en 1952), Meacham et Weisburger, Lee et Sanders (en 1955), Ramot et Singer, Bonnin, Cohen et Hicks, Piedra et Vegas (en 1956) ont publié des cas de lupo-érythémato-viscérites dans lesquels fut découvert un anticoagulant.

En France, nous devons les premières publications de diathèse par anticoagulant dans le lupus érythémateux aux auteurs lyonnais MM. Thiers, Favre-Gilly, Fayolle, Colomb, Chassard et Thouverez, observèrent un cas de purpura hémorragique mortel avec héparinémie, au cours d'une lupo-érythémato-viscérite. La même année, toujours à Lyon, MM. Favre-Gilly, Normand, Guillot, Thouverez, Gonin et Froment publièrent à leur tour un cas de diathèse hémorragique par héparinémie avec thrombocytopénie au cours d'une lupo-érythémato-viscérite.

Quelque temps après la publication de ces observations, Doni et Cioni en Italie (1958), Sanchez Medal et Lisker au Mexique (1959) publièrent deux nouveaux cas de lupus érythémateux avec anticoagulant circulant.

MM. Thiers et Favre-Gilly nous ont demandé de rechercher dans la littérature médicale toutes les observations relatives à ce sujet. Nous

avons retenu 21 observations, dont 19 observations étrangères et les deux lyonnaises et nous nous proposons dans ce travail de décrire cliniquement et hématologiquement les cas de lupus érythémateux compliqués d'anticoagulant circulant.

A l'analyse de ces 21 observations on s'aperçoit qu'on peut d'ailleurs rencontrer plusieurs types d'anticoagulants circulants au cours du lupus érythémateux, anticoagulants qui agissent aux différents temps de la coagulation.

Il nous semble opportun de schématiser ici la coagulation sanguine et de voir à quels stades de celle-ci agissent les divers types d'anticoagulants rencontrés.

On sait depuis Alexander Schmidt que la coagulation du sang résulte de la transformation du fibrinogène en fibrine sous l'influence de la thrombine et que cette thrombine n'existe en permanence dans le plasma que sous sa forme inactive, la prothrombine. La transformation de prothrombine en thrombine, accélérée par la présence de cofacteurs (proconvertine et proaccélérine), ne s'effectue qu'en présence d'ions calcium et d'une substance dite thromboplastine qu'on ne trouve à l'état actif que dans les tissus. Dans le plasma n'existent que des protéines thromboplastinogènes, les globulines ou facteurs antihémophiliques A et B qui ne se transforment en thromboplastine active que sous l'influence d'une thrombokinasé plaquettaire.

Les anticoagulants circulants dans le sang de sujets atteints de lupus érythémateux se présentent :

- soit comme des antithromboplastinogènes agissant au premier stade de la coagulation et inhibant la formation de thromboplastine ;

- soit comme des antithromboplastines agissant au deuxième stade de la coagulation empêchant l'action de la thromboplastine et ralentissant la transformation de la prothrombine en thrombine ;

- soit comme des antithrombines inhibant la thrombine en gênant aussi la transformation du fibrinogène en fibrine. Nous verrons que dans certains cas l'antithrombine est identifiable à l'héparine, dans d'autres au contraire, elle en est différente.

CHAPITRE PREMIER

LES OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1

(Conley, Rathburn, Morse and Robinson, 1948)

Homme de 39 ans, agriculteur, entré au John's Hopkins Hospital en décembre 1947 pour un état de malaise vague avec douleurs abdominales diffuses et perte de poids depuis trois mois. Pas d'histoire hémorragique familiale ni personnelle. Jusqu'en 1944, le malade a subi 3 interventions chirurgicales sans faire de complications hémorragiques (intervention la première fois pour hernie, la deuxième pour appendicite, la troisième pour hémorroïdes). Il n'a jamais reçu de transfusions sanguines. En 1942 on lui trouve une sérologie positive pour la syphilis, et il reçoit un traitement spécifique. En 1944, alors qu'il est à l'armée, il est hospitalisé pour œdème des malléoles, et on lui trouve un souffle cardiaque et une glomérulonéphrite chronique. En novembre 1947, il a deux épisodes d'hémoptysie sans autre symptôme pulmonaire bien défini. A l'examen clinique on lui trouve un souffle systolique de pointe et une légère splénomégalie. Les urines contiennent beaucoup d'hématies et des taux variables d'albumine. La sérologie pour la syphilis est toujours positive. La radiographie thoracique ne montre pas d'image anormale du cœur ou des poumons. Alors qu'il est encore à l'hôpital, il fait encore 2 épisodes d'hémoptysie, et se plaint par moments de douleurs abdominales. On lui trouve alors un temps de coagulation de 60' ; un temps de Howell de 7'30" ; un temps de Quick allongé (30" au lieu de 16"). Le taux de fibrinogène est normal (5,3 g/l). La numération des plaquettes est normale, le temps de saignement est normal, le signe du lacet est négatif.

La démonstration d'un anticoagulant circulant a pu être faite en faisant agir des doses progressives de plasma citraté, siliconé du malade, depourvu de plaquettes par centrifugation, sur un sang normal dont on mesurait le temps de coagulation. Le temps de coagulation du sang normal, qui était de 13', passait à 20' si on rajoutait du plasma au 1/100 ; à 39' si on rajoutait du plasma au 1/10 ; à 75' si on rajoutait du plasma au 1/5.

L'anticoagulant n'allongeait pas le temps de thrombine, et le temps de coagulation du sang hépariné du malade n'était pas corrigé par l'adjonction de sulfate de protamine ni de bleu de toluidine. L'anticoagulant n'était donc ni de l'héparine ni même une antithrombine. Par contre il semblait être une antithromboplastine (allongement du temps de Quick s'exagérant très vite si l'on diluait la thromboplastine au 1/10,

et temps de Quick infini avec une dilution de thromboplastine au 1/50. L'anticoagulant ne paraissait pas dialysable (dialyse en sérum physiologique). Il était thermostable, résistant à 5' de chauffage à 65°.

Ce malade a été suivi par Conley et son cas republié en 1952 par Conley et Hartmann. Ces auteurs ont pu préciser que l'anticoagulant thermostable et non dialysable, n'était pas absorbable par le sulfate de baryum. Le taux des globulines plasmatiques serait resté normal et des essais d'isolement de l'anticoagulant par électrophorèse et par précipitation au sulfate d'ammonium ont été infructueux. Il n'y avait pas d'activité fibrinolytique. On retrouvait toujours une sérologie positive pour la syphilis, mais l'on a trouvé en plus un test de Coombs positif et des tests de floculation hépatiques positifs (céphaline - cholestérol).

Le diagnostic de lupus érythémateux a été fait chez ce malade anatomiquement post-mortem sans qu'on ait plus de détails.

OBSERVATION N° 2

(Conley et Hartmann, 1952) .

L'histoire clinique du malade n'est pas précisée. Les auteurs ne signalent même ni son sexe ni son âge. On sait simplement qu'il est atteint d'une lupoérythématoviscérite. Diagnostic confirmé par la découverte de cellules L.E. dans le sang du malade. On sait de plus qu'on lui a trouvé une sérologie positive pour la syphilis, des tests de floculation hépatiques positifs (céphaline et cholestérol), un test de Coombs positif et une légère anémie. Un trouble de la coagulation a été trouvé consistant en un allongement du temps de coagulation, des temps de Howell et de Quick, alors que le temps de thrombine était normal.

On notait un retard de la conversion de la prothrombine en thrombine même en présence d'un excès de thromboplastine tissulaire. Le taux de fibrinogène était normal de même que les taux de prothrombine et de proaccéléline au cours des dosages différentiels. Un anticoagulant a pu être démontré : 1/200 de plasma citraté siliconé et déplaqué du malade suffisait à allonger le temps de coagulation du sang normal. Cet anticoagulant ne semblait pas être de l'héparine car il n'y avait pas de correction par le bleu de toluidine ou le sulfate de protamine. Il ne s'agissait pas non plus d'une antithrombine puisque le temps de thrombine était normal. Il s'agissait plutôt d'une antithromboplastine. Cet anticoagulant n'était pas dialysable, il n'était pas adsorbé par le sulfate de baryum et résistait à 30' de chauffage à 65°.

La suite de l'évolution n'est pas indiquée.

OBSERVATION N° 3

(Frick, 1952)

Femme de 36 ans, suivie à l'hôpital universitaire de Minnesota pendant 4 ans pour des hématomes sous cutanés spontanés et des ménorragies, survenus depuis l'accouchement d'un premier enfant en 1946. Sa réaction de Wasserman était devenue positive au dernier trimestre de cette grossesse. L'enfant étant né avec une sérologie négative et le mari ayant une sérologie négative, on avait conclu à une sérologie faussement positive. Pendant une seconde grossesse se développa un syndrome néphrotique. Après le 2^e accouchement, on trouva en 1950

un anticoagulant circulant dans le sang de la malade. Un 3^e accouchement eut lieu le 24 décembre 1951, suivi d'une hémorragie abondante de la délivrance, et l'anticoagulant fut retrouvé dans le sang du nouveau né pendant une semaine. On ne notait avant ces grossesses aucun passé hémorragique, il n'y avait pas d'histoire hémorragique familiale. Deux mois de traitement par la Cortisone ne modifièrent pas l'anticoagulant. La malade entre à nouveau à l'hôpital le 31 mai 1954 pour un syndrome abdominal aigu, étiqueté iléus paralytique. Malgré une aspiration intestinale, de multiples transfusions, des sérums et des antibiotiques, elle meurt le 13 juin. L'autopsie révèle de multiples hémorragies dans la paroi intestinale du grêle, des hématomes des glandes surrénales, et des hémorragies à la surface des reins. A l'examen histologique la plupart des petits vaisseaux viscéraux montrent des dépôts fibrinoides dans leurs parois. Les glomérules rénaux ont des lésions typiques de lupus érythémateux disséminé.

Les examens de laboratoire ont montré la présence de cylindres et d'albumine dans les urines, une anémie variable avec formule leucocytaire normale. L'électrophorèse des protéines était perturbée avec une hypoalbuminémie : Protéines totales : 55 grs par litre, albumine : 25, globulines : 30 grs., α globulines : 10 grs, β globulines : 8 grs, et γ globulines : 12 grs. Les tests de floculation hépatiques positifs, la bilirubinémie est normale, il existe une petite urobilinurie. Agglutinines froides positives au 1/7. Tests de Coombs direct et indirect négatif.

Une ponction sternale a montré une diminution des érythroblastes, il n'a pas été vu de cellules L.E., de même qu'on n'a pas pu en mettre en évidence dans le plasma ou le sang coagulé.

Le bilan d'hémostase était très perturbé : le temps de saignement était allongé (de 4 à 11 minutes) et le temps de coagulation était très allongé (22 à 100 minutes), de même que le temps de Howell (8 à 20 minutes), alors que le temps de Quick n'était que modérément allongé (17" pour un témoin à 12"). Le signe du lacet était positif, mais le caillot rétractait bien et les plaquettes, bien agglutinées étaient en nombre suffisant (150.000). Un effet anticoagulant a pu être démontré en mesurant le temps de Howell et le temps de Quick d'une série de mélanges à différentes concentrations avec du plasma normal. Le plasma de la malade exerçait sur le plasma normal son effet anticoagulant jusqu'à la dilution de 1/100.

La mesure du temps de prothrombine en deux temps s'est montrée normale à la différence du temps de Quick, ce qui prouve que le temps de Quick était allongé par l'anticoagulant, rendu inefficace par la dilution considérable dans la méthode en 2 temps.

La consommation de la prothrombine en 2 temps, dans le sérum était pratiquement nulle. L'addition de 1/10 de volume de plasma de la malade à du sang normal suffisait à inhiber la consommation de prothrombine.

Cet anticoagulant n'était pas de l'héparine, il n'y avait pas d'effet correcteur du sulfate de protamine.

Il semble qu'il s'agisse d'une antithromboplastine. En effet les temps de Quick, pour des dilutions progressives de thromboplastine, s'accroissent beaucoup plus vite que ceux d'un plasma hypoprothrombinémique, dont le temps de Quick initial est le même que celui de la malade. Cet effet antithromboplastine explique le fait que le plasma de la malade se comporte comme un inhibiteur de tous les facteurs précurseurs de la thromboplastine.

Cet anticoagulant n'était pas dialysable, il résistait à 30 minutes de chauffage à 60°, était partiellement inactivé après 10 minutes de chauffage à 70° et détruit après 30 minutes de chauffage à 70°, il se retrouvait dans le plasma sulfaté.

Le sang du 3^e enfant, pendant une semaine a montré un temps de coagulation très allongé, un temps de Howell très allongé, un temps de Quick modérément allongé, une consommation de prothrombine nulle, un effet anticoagulant net sur un plasma normal, mais le temps de saignement était normal. L'enfant a eu également pendant quelques semaines une réaction de Wasserman positive et une réaction de flocculation à la céphaline cholestérol positive. Cependant le facteur déterminant la réaction de Wassermann positive a persisté dans le sang de l'enfant plus longtemps que l'anticoagulant. On peut penser qu'il s'agit de deux facteurs différents qui ont franchi le placenta, mais ces deux facteurs avaient des propriétés très analogues, ils n'étaient pas dialysables, non adsorbables par le sulfate de baryum, ils étaient thermostables.

OBSERVATION N° 4

(Frick, 1955)

Femme de 33 ans, entrée à l'hôpital universitaire du Minnesota en novembre 1952 pour anémie et arthralgies durant depuis un mois.

L'examen physique révèle de la pâleur et une grosse rate, en outre la patiente présentait des ménorragies.

Les examens de laboratoire révèlent : pas d'albumine dans les urines, une anémie à 2.330.000 globules rouges, 3.100 leucocytes avec une formule leucocytaire normale. Urobiline fécale = 2.048 unités d'Ehrlich pour 100 grammes de matières. Test de Coombs direct et indirect négatifs. Bilirubine totale et indirecte = 17 mgs par litre. Agglutinines froides positives au 1/113. Les tests de flocculation hépatique sont perturbés. Céphaline cholestérol + + + + ; Thymol : 12 unités. Zinc : 15 unités. Protéines totales = 74 grammes dont 30 grs d'albumine, globulines 44 grs (13 grs de α globulines, 12 grs de β globulines, 19 grs de γ globulines).

La sérologie est très positive :

Kolmer : + + + + ;

Hinton : + + + + ;

Kahn : + + + +.

Le Bordet Wasserman dans le LCR est négatif.

La moëlle sternale montre une hyperplasie érythroblastique et des cellules L.E. typiques. Le diagnostic de lupus érythémateux associé à une anémie hémolytique fut ainsi établi. La patiente fut transfusée et on lui administra de la cortisone per os durant 6 mois.

En décembre 1953, la malade n'est plus anémique ni hémolytique et les cellules L.E. ont disparu de la moëlle, mais les tests sérologiques et les tests de flocculation hépatique sont toujours positifs.

A cette date le temps de coagulation est légèrement allongé (22 minutes), le temps de Howell très allongé (8 minutes), le temps de

Quick modérément allongé. La consommation de prothrombine est ralentie, le temps de thrombine est normal. Le plasma de la malade allonge le temps de Howell du plasma normal. L'anticoagulant ainsi mis en évidence n'est pas dialysable et thermostable (chauffage 30 minutes à 60 °).

OBSERVATION N° 5

(Ramot et Singer, 1956)

Observation.

Jeune garçon de 16 ans, adressé dans le service en décembre 1952 pour une hématurie abondante, sans douleur, durant depuis deux mois, associée à des ecchymoses et des hématomes. Peu avant l'admission, des examens sérologiques ont été négatifs et une biopsie ganglionnaire a montré des lésions inflammatoires non spécifiques.

Pas d'histoire hémorragique familiale, pas d'hémorragies dans l'enfance.

A l'examen, température subfébrile, lymphadénie généralisée, hépatosplénomégalie, tuméfactions des articulations phalango-phalanginiennes. Albuminurie légère. Pas d'anémie, formule leucocytaire normale. Plaquettes normales. T.S. = 3 min. Temps de Quick légèrement allongé. Test positif pour la recherche d'anticoagulant, test de Coombs négatif, recherche de cellules L.E. négative à 4 reprises dans le sang et la moëlle, sérologie syphilitique négative. Protéines totales 75 gr. par litre, tests hépatiques légèrement positifs.

Au bout de quelque temps, le malade devient de plus en plus fébrile, sa réaction de Wassermann devient faussement positive, un souffle systolique cardiaque apparaît, on pense à une *lupo-érhythématoviscérite* et on donne de la Cortisone (300 mgrs par jour). On obtient alors en quelques jours une amélioration sensationnelle : chute de la température, le foie, la rate et les ganglions reprennent un volume normal. Cependant l'anticoagulant continue à être présent. Au bout de 6 mois, la recherche de cellules L.E. est pour la première fois positive. Plusieurs recherches effectuées plus tard sont également positives.

Pendant les 2 ans qui suivent, le malade rentre à plusieurs reprises à l'hôpital pour des poussées de fièvre avec arthralgies. En avril 1955, on retrouve encore l'anticoagulant dans le sang, alors qu'il a disparu à l'examen de juin 1955, de même que la réaction de Wasserman et les tests sérologiques hépatiques se sont négativés. A la même époque la recherche des cellules L.E. est encore positive.

Bilan de Coagulation.

Le temps de coagulation a varié de 29' à 51', puis est revenu à 20' en juin 1955.

Le temps de Quick, allongé pendant 3 ans (variant de 12 à 70" pour un témoin à 11") est redevenu normal à 11" en juin 1955.

La consommation de prothrombine en un temps dans le sérum s'est montrée paradoxalement normale ; on peut se demander si l'allongement du temps de Quick dans le sérum n'était pas dû en partie à une déficience réelle de la prothrombine dans le plasma.

L'anticoagulant a pu être mis en évidence par l'allongement du temps de coagulation du sang normal, auquel on ajoutait à la proportion de

1/5 le sang, le plasma ou le sérum du malade. Cette recherche positive de décembre 1952 à avril 1955, est devenue négative en juin 1955.

L'addition du bleu de toluidine ou de sulfate de protamine n'a pas corrigé l'allongement du temps de coagulation. Il ne s'agit donc pas d'héparine, bien que le temps de thrombine ait été légèrement allongé à plusieurs reprises.

Cet anticoagulant n'agit pas sur la génération de la thromboplastine : le test de Biggs plasmatique et le test sérique sont normaux, si bien que l'on peut conclure qu'il ne s'oppose ni au facteur A, ni au facteur B, ni à la proaccéléline, ni à la proconvertine.

Par contre lorsque pour réaliser le test de Biggs on utilise le plasma du malade comme substrat, on constate une déficience nette de l'activité de la thromboplastine, comme si l'anticoagulant inhibait la thromboplastine formée. D'ailleurs les temps de Quick en présence de dilutions de plus en plus grandes de thromboplastine s'allongeaient beaucoup plus pour le plasma du malade que pour un plasma témoin, dilué dans du plasma déprothrombiné, de façon à donner au départ le même temps de Quick que celui du malade.

Les taux de proconvertine et de proaccéléline étaient certainement normaux, puisque le plasma sulfaté du malade (proaccéléline) corrigeait bien l'allongement du temps de Quick d'un plasma conservé (dépourvu d'accéléline) et que le sérum vieilli du malade (proconvertine) corrigeait bien le temps de Quick d'un plasma dicoumariné (privé de prothrombine et proconvertine).

Propriétés de l'anticoagulant.

L'anticoagulant était thermostable, résistait à 10 minutes de chauffage à 60°; mais était détruit après 10 minutes de chauffage à 70°. Il a pu être conservé intact plus d'un an à —20°. Il n'était pas dialysable. Par les fractionnements au sulfate d'ammonium, on a pu le retrouver dans les fractions précipitées par le sulfate entre 25 et 33 % de saturation. Il disparaissait du plasma et du sérum après extraction à l'éther. L'électrophorèse du sérum était normale, aussi bien avant qu'après l'extraction à l'éther. Le temps de Quick restait allongé après l'extraction à l'éther — comme s'il était dû à un abaissement réel de la prothrombine, et non pas seulement à la présence de l'anticoagulant.

OBSERVATION N° 6

(Bonnin, Cohen et Hicks, 1956)

Observation clinique.

Un fermier australien âgé de 31 ans, est vu en juillet 1953 pour asthénie, fatigabilité et tendance aux ecchymoses et aux saignements. Ces troubles, survenus à la suite d'un état grippal, durent depuis 3 mois. On ne relève aucune histoire hémorragique familiale, ni personnelle jusqu'à l'âge de 31 ans. A l'examen, taches purpuriques sur les membres et le dos. Quelques ganglions sus-claviculaires gauches.

Les examens de sang ne montrent pas d'anémie ni d'anomalie des leucocytes, mais une thrombocytopénie (30.000 plaquettes) avec irrtractilité du caillot et abondance exagérée de mégacaryocytes sans formation de plaquettes dans le myélogramme. On porte le diagnostic de purpura thrombocytopénique idiopathique. Il quitte l'hôpital peu après.

En mars 1954, hématuries récidivantes, puis œdèmes malloléolaires, et dyspnée d'effort, recrudescence de la tendance aux ecchymoses et aux hémorragies. Hôpitalisé à nouveau en juillet 1954, il est pâle et amaigri, a de l'œdème malléolaire, un souffle anémique au cœur. Les fonds d'œil montrent de nombreuses petites hémorragies striées. On ne sent ni le foie ni la rate mais quelques petits ganglions axillaires. À cette date on trouve des cellules L.E. dans le sang, des protéines perturbées : hypoalbuminémie (22 grs par litre) avec globulémie normale (27 grs par litre) mais augmentation des α 2 globulines. Tests hépatiques presque normaux. Test de Coombs légèrement positif.

Anémie à 3.700.000 G.R. avec 60 % hémoglobine, 69.000 plaquettes, temps de saignement à 10 minutes, temps de coagulation à 25 minutes, temps de Quick modérément allongé.

La moëlle montre des cellules L.E. avec des inclusions.

Un traitement de Cortisone (200 mgrs par jour, puis 50 mgrs par jour) commencé en août 1954, donne une amélioration clinique nette ; en même temps l'anémie s'améliore, les plaquettes redeviennent normales, mais le trouble protéinique et le trouble de coagulation persistent.

Bilan de coagulation.

Une série de recherches ont été effectuées sur la coagulation sanguine du malade.

Le temps de Howell du malade était toujours allongé et des mélanges au 1/10, 2/10, etc... avec un plasma normal ont montré que 1/10 de plasma du malade allongeait le temps de coagulation de 9/10 du plasma normal ; ce qui est en faveur d'un anticoagulant.

Les temps de Quick étaient augmentés, de même que les temps de Quick après dilution dans du plasma normal, dans du plasma sulfaté et dans du sérum, comme si la prothrombine et les co-facteurs de la prothrombine étaient tous à des taux insuffisants, mais des mélanges à moitié avec un plasma normal ne corrigeaient presque pas les temps allongés prouvant l'existence de l'anticoagulant.

— Il y avait un net ralentissement de génération de la thrombine par le test de Macfarlane et Biggs.

— L'estimation de la prothrombine par la méthode en 2 temps de Warner, Brinkhous et Smith, montrait une différence nette dans la formation de la thrombine, correspondant à un taux de prothrombine de 11 %. Pour savoir si cette déficience était due à une hypoprothrombinémie vraie ou à l'anticoagulant, il a fallu séparer l'anticoagulant de la prothrombine : pour cela le plasma du malade a été sulfaté et le plasma sulfaté contenant l'anticoagulant éliminé, tandis que un éluat de prothrombine était préparé à partir du gel de sulfate de baryum ; cet éluat, mélangé à du plasma sulfaté normal a permis de réaliser une mesure du taux de prothrombine en 2 temps, le taux trouvé a été de 44 %, ce qui semble indiquer que l'hypoprothrombinémie trouvée à 21 %, résulte en partie d'une hypoprothrombinémie vraie et en partie de la présence de l'anticoagulant.

D'ailleurs le rôle de l'anticoagulant dans l'allongement du temps de Quick est prouvé par le fait que le plasma sulfaté du malade allonge beaucoup plus le temps de Quick d'un plasma normal, que ne le fait un plasma sulfaté normal, seulement privé de prothrombine et de pro-convertine.

Le test de génération de la thromboplastine de Biggs et Douglas était très perturbé (test global), mais seul le test plaquettaire était anormal

ce qui était dû à la thrombocytopénie) alors que les tests plasmatique et sérique étaient normaux. Après la réapparition des plaquettes sous Cortisone, le test plaquettaire est d'ailleurs redevenu normal.

Ce ci prouve que la génération de la thromboplastine était troublée uniquement par le manque de plaquettes et non par anticoagulant.

Par contre si l'on utilisait le plasma du malade comme substrat dans le test de Biggs, on constatait une insuffisance très nette de la formation de la thrombine, ce qui serait en faveur de la présence dans ce plasma d'un anticoagulant du type antithromboplastine.

La recherche d'une activité antithromboplastine a pu être effectuée de 2 façons. En pratiquant des temps de Quick en présence de dilutions progressives de thromboplastine de 1 à 1/10.000, il a été trouvé que les temps de Quick s'allongeaient beaucoup plus pour le plasma du malade que pour un plasma témoin. Par contre une incubation prolongée de la thromboplastine et du plasma sulfaté du malade ne modifiait pas le temps de Quick d'un plasma normal. De ces expériences on peut se demander si l'action de l'anticoagulant est vraiment celle d'une antithromboplastine, et s'il n'agit pas plutôt comme antiprothrombine, capable peut-être non seulement d'inhiber, mais de détruire la prothrombine, ce qui rendrait compte de cette hypoprothrombinémie isolée sans déficience de la proaccélélerine ni de la proconvertine.

OBSERVATION N° 7

(Meacham et Weisburger, 1955)

Une femme blanche de 41 ans entra pour la première fois à l'hôpital universitaire de Cleveland le 19 juillet 1949 pour des manifestations douloureuses et cyanotiques des 4^e et 5^e doigts de la main gauche, durant depuis deux mois. Une sympathectomie thoracique gauche avait été faite donnant une amélioration subjective et objective. Cependant les douleurs et la cyanose des doigts réapparurent et 4 semaines plus tard l'amputation des 2 phalanges distales des 4^e et 5^e doigts de la main gauche fut effectuée. Le diagnostic pathologique porté à ce moment là fut celui d'artérite proliférante et de thromboses organisées des doigts. L'étiologie en était indéterminée.

En décembre 1949, elle fut à nouveau admise pour des douleurs à l'effort dans les jambes. L'examen à ce moment là révéla une hépatosplénomégalie modérée. Les examens de laboratoire montrèrent alors : GR = 3.470.000, hématoците 24 %. De plus le nombre des leucocytes et les dosages différentiels étaient dans des limites normales. Réticulocytose à 1,1 %.

Le temps de coagulation était de 20'. Le test de floculation à la céphaline : + + + +. Une préparation L.E. se révéla positive, mais par la suite un nouveau test fut négatif. Une biopsie cutanée montra des thromboses artériolaires largement étendues et une artérite chronique. L'ulcère de jambe répondait à la thérapeutique et la malade sortit sans autre diagnostic spécifique que la maladie précédente.

Le 30 août 1951, la malade fut de nouveau admise pour ascite. Le foie était légèrement plus volumineux qu'au cours des admissions précédentes. Les examens de laboratoire montrèrent : Test de floculation à la céphaline : + + + +. Thymol turbidité : 7,8 U. La malade refusa les autres examens après une paracentèse et quitta le service.

Elle fut de nouveau admise le 8 février 1954 pour une faiblesse progressive des jambes. L'hépatosplénomégalie était inchangée. Il existait un léger œdème dans les régions sacrée et pré-tibiale, mais il n'y avait aucun signe de liquide intra-péritonéal. Les examens de laboratoire à ce moment là révélaient : GR = 4.300.000, GB = 3.800 avec une formule sanguine normale, un temps de coagulation allongé, et un anti-coagulant circulant actif contre la thromboplastine du cerveau humain fut montré par le docteur Oscar Ratnoff. Des tests L.E. successifs furent positifs. La malade sortit après 10 jours d'hospitalisation.

OBSERVATION N° 8

(Swift, 1956)

Il s'agit d'une femme de 47 ans. Depuis des années elle a été traitée pour une éruption répétée de tout le corps et des extrémités, éruption qui s'aggravait en été et qui s'accompagnait souvent de malaises, d'œdème des articulations, et de douleurs vagues. Par temps froid ses mains devenaient rouges et douloureuses. A l'âge de 22 ans, elle subit une thyroïdectomie pour un goitre toxique. A un moment donné, elle fut traitée pour syphilis car on lui avait trouvé une sérologie sanguine positive. En 1949 elle présenta une éruption sur le dessus du nez et sur les joues ; elle était fébrile. D'autre part en 1954 elle fut hospitalisée pour des douleurs abdominales et thoraciques subites et à ce moment là elle commençait à se sentir excessivement nerveuse et déprimée. L'observation de l'hôpital mentionne : sa rate était palpable et les examens de laboratoire montraient une anémie modérée avec une formule leucocytaire normale. La VS était élevée ; les protéines du sérum étaient proches de la normale. Kahn ++, Kolmer +, VDRL +. Les ponctions médullaires montraient des cellules L.E. en 2 occasions. Elle fut traitée par la cortisone bientôt remplacée par la prednisone à cause des œdèmes ; elle fut maintenue à 20 mgrs de ce produit.

En janvier 1955, elle eut une rechute de sa maladie. Elle se sentait extrêmement affaiblie et présentait des arthralgies avec des poussées fébriles et fut obligée de demeurer la plupart du temps au lit. Elle mentionna une chute de ses cheveux et que 2 semaines avant son entrée elle avait eu la bouche douloureuse et s'aperçut de petites ulcérations au niveau de ses lèvres et de sa langue. Elle avait quelques gingivorragies après s'être brossée les dents. A l'examen il y avait peu de signes physiques. Elle se présentait comme une maladie chronique, ayant légèrement pris du poids et au faciès lunaire. Elle était fébrile, pouls 120, respiration normale. On notait quelques petites ulcérations superficielles autour de la bouche, sur la pointe de la langue et sur les muqueuses buccales ; sa cicatrice de thyroïdectomie était visible ainsi qu'une légère exophtalmie. La peau de ses deux joues était pigmentée et rugueuse ; des taches pigmentées, et quelques surfaces érythémateuses et excoriées étaient visibles dans le sillon sous mammaire, sur l'abdomen et sur les jambes. La rate était palpable et le reste de l'examen était normal. Les examens de laboratoire à l'entrée n'étaient pas dramatiques. La leucocytose était de 2850, mais pas d'autre anomalie ne fut montrée. Kahn +. Elle avait terminé son traitement 4 jours avant son entrée mais à la vue du tableau inchangé le traitement fut continué pour un jour pendant que l'on refaisait les tests de laboratoire initiaux. Deux jours après son entrée bien qu'on ait repris la thérapeutique,

elle rechuta. Les manifestations furent marquées par un abattement et des malaises sévères, compliqués d'un purpura extensif et d'hémorragies de la bouche. Plaquettes 48.000, le test de Rumpel Leede montre une fragilité capillaire marquée. La prednisone (melicortene) fut augmentée à 100 mgrs par jour et 40 unités d'A.C.T.H. par voie intramusculaire ; une transfusion de sang fut faite. Cette thérapeutique vigoureuse donna une réponse lente mais satisfaisante, le purpura s'améliora mais les gingivorragies persistèrent durant quelques jours. A ce moment les examens de laboratoire montrèrent plusieurs anomalies notamment en ce qui concerne la tendance hémorragique. Le L.E. test était maintenant positif et la V.S. était de 101 en 45', test à la céphaline ++++. Les tests de Coombs direct et indirect étaient négatifs ainsi que le test d'agglutination. Plaquettes : 40.000, concentration en prothrombine = 57 %. Les temps de saignement et de coagulation étaient tous deux supérieurs à 30'. La rétraction du caillot commençait en 3 heures et était complète en 24 heures. L'épreuve des 5 tubes montrait la puissance de l'anticoagulant circulant. Le sang d'une personne saine fut mélangé au sang de la malade dans les proportions indiquées. Les temps de coagulation dans chaque tube sont les suivants :

Tube	1	2	3	4	5
Sang de la malade	0	0,1	0,5	0,9	1
Sang normal	1	0,9	0,5	0,1	0
Temps de coagulation (en ')	7	27	30+	30+	30+

L'anticoagulant se montre de cette manière suffisamment puissant pour empêcher la coagulation d'une façon marquée même avec une dilution aussi basse que 1/10. La malade continua à s'améliorer et ses stéroïdes baissèrent régulièrement. A ce moment là elle est maintenue au mieux avec satisfaction et on prend la précaution de la mettre aux antiacides et à la diète lactée de manière à éviter tout risque d'ulcération peptique et d'hémorragies qui auraient été désastreuses pour elle.

OBSERVATION N° 9

(Swift, 1956)

Il s'agit d'une femme, mariée de 24 ans. Elle a commencé à avoir des rhumatismes depuis l'âge de 8 ans. Peu de temps après cette maladie elle éprouva des douleurs articulaires et elle décrivit une maladie de Raynaud typique qui affectait ses mains depuis les 5 dernières années. A l'âge de 13 ans elle eut une pneumonie qui fut traitée par les sulfamides, qui provoquèrent chez elle une réaction au visage. Peu de temps après il y eut une reprise des arthralgies qui continuèrent avec intermittence durant les trois dernières années. Une scopie systématique en 1947 révéla une tuberculose pulmonaire, et elle fut hospitalisée. Les examens de crachats étaient positifs et elle fut traitée par streptomycine et PAS, mais présenta des allergies pour chacun d'eux après quelques jours de traitement. Un pneumothorax artificiel gauche fut indiqué. Elle fut traitée par cette méthode et resta couchée durant les trois années suivantes. Pendant ce temps le PNO gauche fut arrêté et un PNO droit commença. Elle fut rendue à sa liberté en mai 1951 et revint périodique-

ment à la clinique pour se faire insuffler, et à ce moment là elle allait très bien si bien qu'elle se maria.

En février 1953, elle eut une 2^e atteinte de pneumonie qui réactiva sa tuberculose pulmonaire et elle fut re nouveau hospitalisée. A son entrée sa sérologie était positive, et en se basant sur celle-ci, sur l'histoire de la maladie de Raynaud et sur les douleurs articulaires dans les doigts le diagnostic de lupus érythémateux fut porté. Des préparations pour cellules L.E. ne montrèrent pas les inclusions typiques, bien que le compte rendu mentionne des cellules qui étaient certainement des formes abortives. Leucocytes = 3.400. Les autoagglutinines furent trouvées. Les protéines du sérum étaient élevées avec un rapport A/G voisin de 1. Test de flocculation à la céphaline ++++. La VS était très élevée. Les examens systématiques sanguins furent faits avant le traitement chirurgical et révélèrent un trouble de la coagulation. La concentration de prothrombine était de 37 %. Le temps de coagulation supérieur à 45'. En questionnant la malade celle-ci nia être sujette à des hémorragies mais dit qu'elle se faisait facilement des ecchymoses. La chirurgie ne fut pas considérée comme souhaitable à ce moment là, et une thérapeutique avec INH et viomycine fut instituée. Le 4 mars 1954 des cellules L.E. typiques furent trouvées. La malade sortit d'elle-même de l'hôpital durant l'été 1954 mais y entra à nouveau en août 1955. Elle avait une vague éruption en forme d'ailes de papillon. Les examens de laboratoire révélaient : urines : RAS, pas de leucopénie, VS = 65 en 45', Kline + + +, Kolmer + + +. Des cellules L.E. typiques étaient trouvées dans les préparations de sang. La concentration de prothrombine était de 45 % . le temps de coagulation de 30'. La présence d'un anticoagulant circulant est montrée dans le tableau suivant :

Tube	1	2	3	4	5	6
Sang de la malade (en ml)	0	0,2	0,4	0,6	0,8	1,0
Sang normal	1,0	0,8	0,6	0,4	0,2	0
Temps de coagulation	14'	43'	43'	45+	45+	45+

La malade fut ensuite traitée par isoniazide et viomycine à ce moment là.

Le lupus érythémateux apparut alors en rémission.

OBSERVATION N° 10

(Piedra et Vegas, 1956)

Jeune fille de 20 ans, atteinte depuis 5 ans d'un lupus érythémateux disséminé évoluant par poussées successives.

Début de la maladie par asthénie, anorexie, arthralgies et poussées de température à 38° le soir, puis 2 à 3 mois après apparition d'un érythème au niveau des joues et des ailes du nez, et de lésions ulcératives au niveau de la bouche. L'examen clinique est par ailleurs négatif, le temps de coagulation est normal. La malade est alors traitée par de la cortisone et elle fait alors une assez longue rémission.

En 1954, apparition d'hématuries avec des douleurs lombaires qui

persistent pendant 3 semaines. Quelque temps plus tard hémorragies abondantes après extractions dentaires ; c'est à ce moment que l'on découvre la présence d'un anticoagulant circulant dans le sang.

On a toujours trouvé dans ses urines : albumine, hématies et cylindres granuleux.

Le bilan sanguin montre chez elle :

5.300.000 G R, 42 % d'hématocrite ;

13,4 grs d'hémoglobine ;

5.000 G.B. et 576.000 plaquettes ;

Signe du lacet négatif. T. S. = 3' ;

T.C. = 2 h. à 4 h. Rétraction normale.

Temps de Quick normal : 13".

Consommation de prothrombine insuffisante :

Temps de Quick du sérum : 12" ;

Temps de Howell = 16' ou 960" ;

Fibrinogène = 4 grs par litre ;

Dosages différentiels : Proaccélélerine = 100 % ;

Proconvertine = 102 %.

Le plasma de la malade a un temps de Quick normal et corrige comme le fait un plasma normal les temps de Quick d'un plasma conservé et d'un plasma déprothrombiné :

Plasma :

Normal	Malade	Conservé	Sulfaté	Temps de Quick
0,1				13
	0,1			13
		0,1		31
			0,1	∞
0,1			0,09	33
0,1			0,09	31
	0,1	0,09		18
	0,1	0,09		16

Le plasma de la malade a le même temps de Howell qu'un hémophile choisi, mais leur mélange ne corrige pas leur temps de Howell. De plus, le plasma normal corrige le plasma de l'hémophile, mais ne corrige pas le plasma de la malade.

Malade : 960"

Hémophile : 840"

Contrôle : 214"

Malade (1/2) + Hémophile (1/2) 1290"

Malade (1/2) + Témoin (1/2) 432"

Hémophile (1/2) + Témoin (1/2) 215"

Malade 9/10 + Témoin 1/10 960"

Malade 1/10 + Témoin 9/10 276"

De plus 1/20 de plasma du malade suffit à rendre incoagulable 1 cc de sang normal.

De même le sérum de la malade et le plasma privé de plaquettes allongent considérablement le temps de coagulation d'un sang normal (de 24' à plus de 135').

L'anticoagulant résiste à 10' de chauffage à 61° et à 24 h. de refroidissement à 4° ainsi qu'à 24 h. de conservation à 28°.

On retrouve l'anticoagulant dans le plasma sulfaté ; il n'est donc pas adsorbé et dans le plasma dialysé, il n'est donc pas dialysable. On ne peut l'extraire par l'éther.

Ce n'est pas une antithrombine.

Le temps d'antithrombine est pratiquement normal : (temps de thrombine sans incubation de 1' à 15' avec la thrombine).

Donc il n'y a ni antithrombine immédiate, ni antithrombine physiologique.

Temps d'incubation :	Malade	Témoin
0 min.	15'	14'
1 min.	14'	12,5'
5 min.	21'	20'
10 min.	38,5'	35'
15 min.	50'	45'

De même le temps de thrombine en présence de dilutions progressives de thrombine est normal :

Thrombine	Malade	Témoin
5 U par cc	11"	10
1 U par cc	35"	34
0,3 U par cc	110"	89
0,2 U par cc	245"	165

Il n'y a pas de neutralisation du temps de coagulation par le bleu de toluidine.

Le temps de coagulation reste à 1 h. 30' malgré l'adjonction de doses de bleu de toluidine allant de 0,012 mgrs à 2,5 mgrs pour 2 cc de sang.

Il n'y a pas non plus de neutralisation par le sulfate de protamine ou le bleu de toluidine.

L'anticoagulant se révélait un peu antithromboplastine si l'on diluait progressivement la thromboplastine.

Temps de Quick		
Thromboplastine	Plasma normal	Plasma malade
Non diluée	11,7"	11,7"
Diluée au 1/10	12,7"	13,3"
au 1/16	17,7"	20,8"
au 1/64	26,1"	34,8"
au 1/256	45,6"	58,8"
au 1/1024	72,4"	160,1"

L'anticoagulant n'est pas un antiplaquette.

En effet le temps de Howell du plasma de la malade est raccourci par une suspension de plaquettes normales comme l'est celui d'un plasma normal :

Plasma normal	Plasma malade	Suspension de plaquettes	Temps de coagulation
0,1			250"
0,1		0,1	140"
0,1		0,05	117"
0,1		0,03	152"
0,1		0,02	200"
0,1		0,01	213"
	0,1	0,1	825"
	0,1	0,05	1480"
	0,1	0,03	1360"
	0,1	0,02	1230"
	0,1	0,01	1495"

De plus le plasma pauvre en plaquettes de la malade ne coagule pratiquement pas (test de centrifugation différentielle de Quick positif) ce qui prouve l'action des plaquettes qui ne paraissent pas inhibées chez la malade.

Enfin les plaquettes de la malade peuvent constituer un apport valable en thromboplastine pour la mesure du temps de Quick d'un plasma normal.

C'est plutôt un inhibiteur de la globuline antihémophilique. En effet le plasma de la malade allonge le temps de coagulation d'un hémophile et inhibe sa correction par un plasma normal :

Plasma Hémophile	Plasma du Malade			Mélange Vol. Egal Plasma malade Plasma normal			Plasma normal			Temps de coagulation
	1/10	1/100	1/1000	1/10	1/100	1/1000	1/10	1/100	1/1000	
0,1										14'
0,1	0,1									18'
0,1		0,1								21'
0,1			0,1							9'
0,1				0,1						11'
0,1					0,1					11'
0,1						0,1				3'30"
0,1							0,1			5'
0,1								0,1		6'15"

L'action anticoagulante est contenue dans la fraction gammaglobuline de pseudoglobulines (précitée par le sulfate d'ammonium à 19 % de saturation et remise en solution dans un tampon à l'imidazole) précipitée à partir du sérum.

Gammaglobulines de la malade	Sang normal	Temps de coagulation
	2 cc	26'
0,1	1,9 cc	incoagulable
0,2	1,8 cc	incoagulable
0,5	1 cc	incoagulable

L'électrophorèse a montré une augmentation considérable des beta globulines et faible des gamma globulines :

Albumine :	46 %
Alphaglobulines :	4,5 %
Betaglobulines :	21,3 %
Gammaglobulines :	28,2 %

Les tests de floculation ont été les suivants :

Thymol tubidité	4 Unités
Thymol floculation	négatif
Takata Ara	négatif
Cadmium	++
Hanger	++++

Le test de Coombs est négatif.

Enfin il a été prouvé que le trouble de coagulation du plasma de la malade a pu être corrigé par du sérum normal et le plasma citraté d'un sang placentaire.

OBSERVATIONS 11 à 17

(Lee et Sanders, 1955)

Les auteurs ont examiné 43 malades atteints de lupus érythémateux.

Le phénomène L.E. a été mis en évidence chez tous les malades par la technique du sang coagulé ou par l'incubation du sérum avec des leucocytes normaux lavés. On a mesuré chez ces malades le nombre des plaquettes (technique d'Ottenberg et Rosenthal), le temps de coagulation (Lee et White), le temps de Howell avec centrifugation différentielle du plasma selon Quick, le temps de Quick, l'activité prothrombinique résiduelle du sérum (Stéfanini et Crosby). On a procédé également à la recherche d'un anticoagulant par des mélanges de sang ou de plasma, à la mesure du test la génération de thrombine (Pitney et Dacie), à la mesure de la génération de la thromboplastine (Biggs et Douglas), à des dilutions de thromboplastine dans la mesure du temps de Quick et à des dilutions de thrombine dans la mesure du temps de thrombine, enfin à des titrages d'héparine par le sulfate de protamine. Parmi les 43 malades 31 n'avaient aucun trouble de la coagulation. Parmi les 12 malades présentant des anomalies de la coagulation : 4 sur 12 avaient un temps de coagulation allongé, 8 un temps de Howell prolongé (et 11 un temps de Howell prolongé si le plasma avait été appauvri en plaquettes). Le temps de Quick était prolongé chez 8 malades, non corrigé par adjonction de plasma normal. Un seul avait une conversion insuffisante de la prothrombine dans le sérum, mais il n'avait que 8.000 plaquettes. Une thrombocytopenie existait chez 2 malades sur 12. Le test de génération de thrombine a été effectué chez 10 malades ; cette génération était ralentie chez 7 d'entre eux, avec quantité insuffisante de thrombine formée chez 2 d'entre eux ; les 2 malades qui avaient une thrombine insuffisante en quantité, étaient les 2 malades thrombocytopeniques.

Les mélanges de sang ou de plasma ont montré un anticoagulant chez 7 des malades ; les temps de Quick en présence de dilutions progressives de thromboplastine ont montré des allongements considérables chez 11 malades sur 12 (en faveur d'une anti-thromboplastine).

Les temps de thrombine en présence de dilutions progressives de thrombine ont montré des allongements importants de ces temps chez 3 malades (en faveur d'une antithrombine). L'essai de neutralisation

par la protamine essayé chez 3 malades a été négatif. Le test de génération de la thromboplastine a été presque normal chez la plupart des malades. Chez un malade, l'usage de son plasma comme substrat dans l'exécution du test de Biggs d'un plasma normal a troublé ce test montrant ainsi l'existence d'une antithromboplastine. Le titre le plus élevé d'activité coagulante a été de 1/128 chez un malade. Des fractionnements plasmatiques ont été effectuées par la méthode de Svensson, (précipitations fractionnées par le sulfate d'ammonium et dialyses dans l'eau), puis les fractions ont été analysées à l'électrophorèse sur papier : la fraction précipitée par le sulfate d'ammonium entre 25 et 33 % de saturation était la seule active, elle était surtout riche en gamma globulines à l'électrophorèse.

De toutes ces données il ressort que 7 sur 43 malades avaient une anomalie évidente de la coagulation consistant en un allongement du temps de Howell du plasma appauvri en plaquettes. La plupart avait également un allongement du temps de coagulation et du temps de Quick. Tous sauf un avaient une consommation normale de la prothrombine dans le sérum, mais la génération de la thrombine était retardée chez les 6 malades où elle a été recherchée. Un anticoagulant a été trouvé chez les 7 malades grâce à la méthode des mélanges de plasma. Un des malades (une femme) avait un anticoagulant inhibant la formation de la thromboplastine et troublant le test de la génération de la thromboplastine, les 6 autres avaient un anticoagulant de type antithromboplastine (leurs tests de Biggs et Douglas étaient normaux). Parmi ces 6, 5 malades avaient un temps de thrombine normal, un seul un temps de thrombine allongé prouve d'une antithrombine.

En résumé :

- Un cas d'antithromboplastinogène ;
- Cinq cas d'antithromboplastine ;
- Un cas d'antithrombine.

Enfin, en plus de ces 7 malades, 5 autres malades manifestaient des troubles mineurs de coagulation, avec une légère inhibition de l'action de la thromboplastine.

Cliniquement, 4 seulement sur 43 des malades ont saigné, 3 d'entre eux avaient également une thrombocytopénie, seul un malade n'avait qu'un anticoagulant circulant comme cause possible d'hémorragies. La valeur hémorragipare des anticoagulants circulants trouvés dans le lupus érythémateux est donc discutable.

OBSERVATION N° 18

(M. Thiers, J. Favre-Gilly, J. Fayolle, D. Colomb, A. Chassard et J.-J. Thouverez, 1957)

Observation clinique

Mlle Cha... Marie-Antoinette est âgée de 28 ans en janvier 1956, quand elle développe pour la première fois des plaques d'érythème sur le nez, le front et les joues.

On ne retient rien de particulier de ses antécédents familiaux. Personnellement elle a eu, enfant, des angines fréquentes, et a subi l'ablation des amygdales et des végétations, sans faire d'hémorragie anormale. Elle est réglée depuis l'âge de 15 ans.

Un an après l'apparition d'un lupus érythémateux du visage, elle accuse en mars 1957 des arthralgies qui débutent aux mains et aux doigts, puis atteignent les coudes, les chevilles et les pieds. Ces arthralgies s'accompagnent de poussées fébriles et de gêne articulaire sans fluxion. On découvre alors une albuminurie importante (2,50 grammes par litre). En avril 1957, de la delta-cortisone donnée pendant six semaines, atténue les poussées fébriles et les arthralgies. L'albuminurie persiste (entre 1,10 et 2,20 g/litre) et l'urographie intraveineuse est entièrement normale. En mai 1957, apparaissent des adénopathies cervicales, mais on ne sent ni foie ni rate. L'auscultation cardiaque est normale, de même l'électrocardiogramme. La tension artérielle est de 11/7.

En juin 1957, une biopsie cutanée, sous orbitaire, et une biopsie d'un ganglion cervical sont pratiqués sans résultat probant. Il n'y a pas d'anémie, pas d'anomalie de la formule leucocytaire et le taux des protéines sanguines est normal (68 grammes par litre), mais on trouve pour la première fois des cellules L.E. de Hargraves dans le sang, signant une lupoérythémato-viscéríte. L'albuminurie est de 1,10 g/litre, il n'y a pas de cylindrurie : le compte d'Addis indique 3.600 hématies et 3.400 leucocytes par minute ; l'urée sanguine est normale (0,25 gramme par litre).

La malade suit chez elle un traitement d'entretien de delta-cortisone, puis elle rentre à nouveau dans le service, le 22 mars 1958, en pleine poussée aiguë fébrile. Depuis un mois elle fait des poussées thermiques à 39°5 le soir, présente une stomatite ulcéreuse et de multiples ulcérations cutanées, localisées surtout au visage et dans la région sacro-coccygienne, revêtant l'allure d'un purpura nécrotique. A l'entrée, la malade est très pâle, anémique avec 1.970.000 GR et 47 % d'hémoglobine, leucopénique avec 3.000 GB, mais une formule leucocytaire normale ; elle est de plus thrombocytopénique (pas plus de 20.000 plaquettes). Dans ses urines on trouve 2,50 grammes d'albumine par litre, de nombreuses hématies, des leucocytes, des cylindres hyalins. L'électrophorèse de ses protéines indique une hypoprotéïnémie avec hypoalbuminémie et hyperglobulinémie portant surtout sur les -gamma globulines et plus accessoirement sur les alpha-2-globulines.

Protéines totales $\pm$ 39 grammes %.

Albumine = 40,5 %.

α 1 globuline = 6,4 %.

α 2 globuline = 10,8 %.

β globuline = 8,3 %.

μ globuline = 34 %.

Le 23 mars, la malade fait une hémorragie rectale de sang rouge, le 24 mars, elle a des troubles cérébraux : désorientation, puis agitation, délire, qui peuvent évoquer des phénomènes hémorragiques cérébraux, mais sans signes méningés. Le 25 mars, elle est emmenée mourante dans le coma avec hyperthermie.

Etude de la coagulation

Des prélèvements de sang effectués le 22 et le 24 mars nous ont permis de découvrir un trouble important de la coagulation du sang dû non seulement à la thrombocytopénie, mais surtout à la présence d'un anticoagulant du type antithrombine, agissant à la façon de l'héparine.

— *Le temps de coagulation* du sang complet est cependant normal, aussi bien le 22 mars (4' et 7') que le 24 mars (7' et 13'), mais le caillot se rétracte mal et très lentement, il ne se lyse pas pas en 24 heures.

— *Le temps de Quick* est normal le 22 mars (16''), et très légèrement allongé le 24 mars (17'' pour 15'').

— *Le temps de Howell* est nettement allongé le 22 mars (5' au lieu de 2'30'') et le 24 mars (4' au lieu de 2'30'').

— *Le temps de thrombine* au 1/2 est nettement allongé (12'' et 13'' au lieu de 7'').

— *Le taux de fibrinogène* est normal, mais plutôt bas (2.40 grammes par litre) ; il n'y a pas de fibrinolyse.

— *Le test de tolérance à l'héparine in vitro* indique une hypocoagulabilité nette, aussi bien le 22 mars que le 24 mars (voir figure 1).

	0	I	II	III
Malade le 22 mars	5'	9'30''	19'	26'
Malade le 24 mars	4'30''	8'20''	14'	23'
Témoin	2'30''	3'40''	6'50''	11'

— *Le thromboélastogramme* est relativement peu perturbé le 22 mars évoquant plutôt une thrombocytopénie, avec léger allongement de r et de k, faible élasticité maxima, et irrétractilité. Il est beaucoup plus perturbé le 24 mars, avec allongement considérable de r et de k (voir figure 2).

	Malade		Témoin
	22 mars	24 mars	
Temps de réaction r	10'	30'	8'
Temps de coagulation incipiens k .	15'	00	3'30''
Elasticité maxima	80	11	130

— *Les taux de la prothrombine* et de ses co-facteurs sont normaux.

Prothrombine	29	25''
Proconvertine	34	33''
Proaccéléline	45	30''

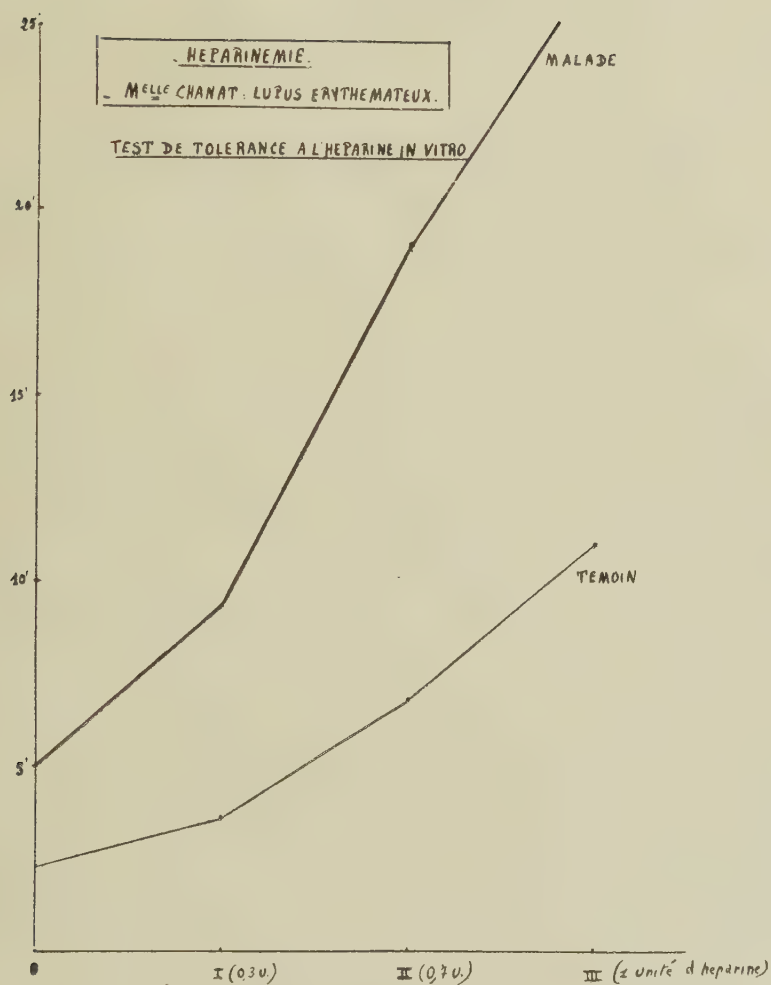
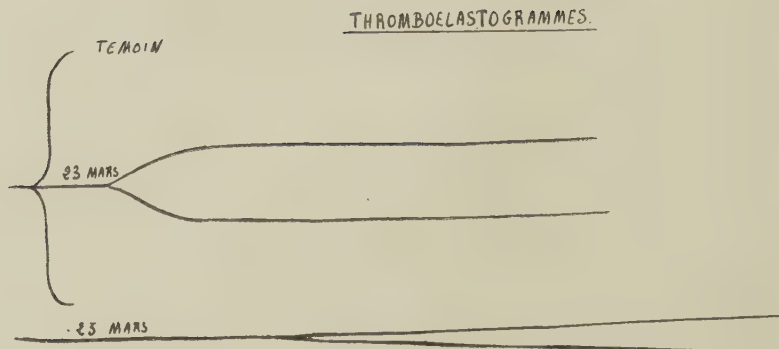


FIGURE 1.



HEPARINEMIE M^{lle} CHAN. LUPUS ERYTHEMATEUX

FIGURE 2.

— *La consommation de la prothrombine dans le sérum*, légèrement ralentie le 22 mars, est plutôt lente le 24 mars.

	Malade		Témoin
	22 mars	24 mars	
Temps de Quick du sérum 4 heures après	30"	16"	>1'
Temps de Quick du sérum 24 heures après	60"	30"	>3'

— *La génération de la thromboplastine*, selon Biggs et Douglas, est normale (compte non tenu des plaquettes remplacées dans le test par de la céphaline).

	1'	3'	5'	7'	9'	11'
Test global témoin	105"	49	12	13	12	15
Test global malade	50"	13	14	16	17	19
Test plasmatique malade	100"	47	13	12	13	14
Test sérique malade	25"	12,5	13	14	20	20

Il existe un effet anticoagulant modéré mais accentué par l'incubation, si l'on mesure les temps de Howell des mélanges de plasma et les consommations de prothrombine dans les sérums de ces temps de Howell (voir figure 3).

Malade	0,5	0,4	0,3	0,2	0,1	0
Témoin	0	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5

Temps de Howell :

— Sans incubation	4'30"	2'45"	2'15"	2'45"	2'30"	2'15"
— Après incubation	11'	5'30"	3'15"	3'15"	2'30"	2'15"

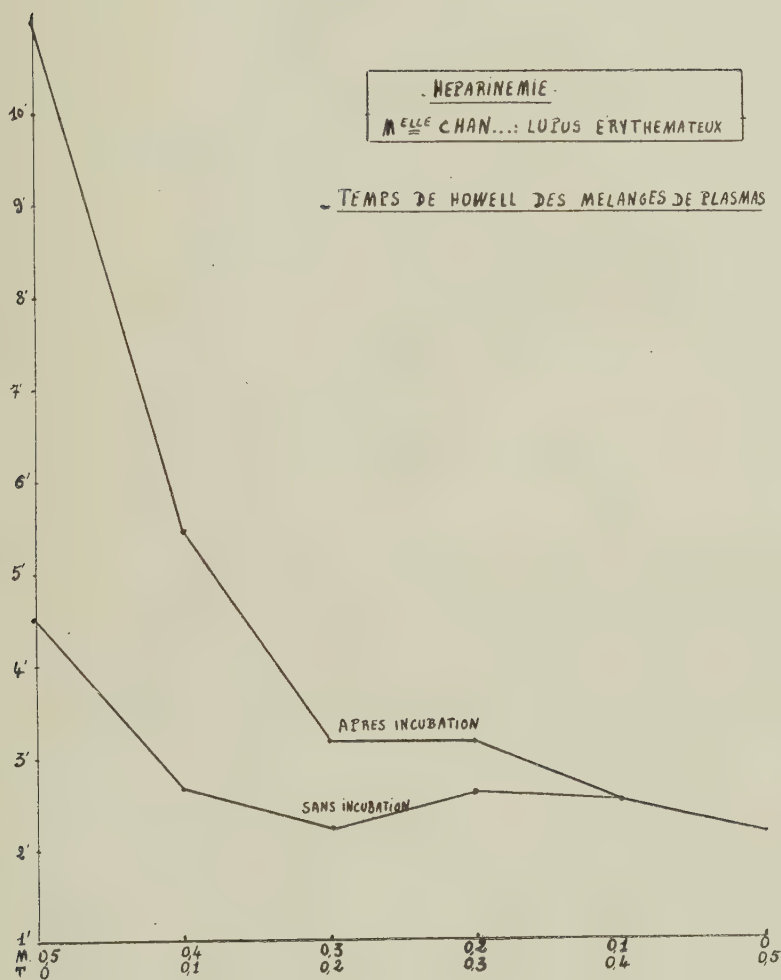


FIGURE 3.

— Consommation de prothrombine :

Temps de Quick 10' après 11" 15" 27" 42" 50" $\geq 2'$

Mode d'Action

Cet anticoagulant n'est pas une antiprothrombine, le temps de Quick est normal, et reste égal à celui d'un plasma normal dilué, si on dilue le plasma du malade.

Dilution de plasma

Temps de Quick

	Malade	Témoin
1	17"	14"
1/2	21"	19,5"
1/4	33"	29"
1/8	58"	54"
1/16	128"	101"

Cet anticoagulant n'est pas une antithromboplastine : car le temps de Quick est normal et reste égal à celui d'un plasma normal si on dilue la thromboplastine.

Dilution de thromboplastine

Temps de Quick

	Malade	Témoin
1	17"	15"
1/2	16"	14"
1/4	23"	22"
1/8	75"	62"
1/16	>5'	>5'

De plus, l'utilisation du plasma de la malade comme substrat dans la pratique du test de Biggs et Douglas d'un plasma normal, ne modifie pas ce test ou le modifie très peu.

Il ne s'agit pas non plus d'un antithromboplastinogène, car le test global de Biggs et Douglas, le test plasmatique et le test sérique sont tous normaux.

Ce n'est pas un antifibrinogène : car le temps de thrombine bien qu'allongé, ne s'allonge pas exagérément par rapport à celui d'un plasma normal quand on dilue le plasma.

Dilution de plasma

Temps de thrombine au 1/2

1	15"	6"
1/2	12"	7"
1/4	18"	8"
1/8	43"	15"
1/16	150"	52"

C'est plutôt une antithrombine.

Car le temps de trombine, nettement allongé, s'allonge de plus en plus si on dilue la thrombine (voir figure 4).

Dilution de thrombine

Temps de thrombine au 1/2

	Plasma	Témoin
1	13"	7"
1/2	22"	10"
1/4	70"	14"
1/8	210"	22"
1/16	infini	50"

C'est de l'héparine, car le sulfate de protamine la neutralise et corrige le temps de thrombine.

		Temps de thrombine au 1/2	
		Malade	Témoin
Plasma simple		22"	10"
Plasma + 1/5 protamine à 200 γ par cc	200 γ par cc	20"	10"
Plasma + 1/5 protamine à 300 γ par cc	300 γ par cc	19"	11"
Plasma + 1/5 protamine à 400 γ par cc	400 γ par cc	17"	10"
Plasma + 1/5 protamine à 500 γ par cc	500 γ par cc	15"	8,5"
Plasma + 1/5 protamine à 1.000 γ par cc	1.000 γ par cc	10"	8"
Plasma + 1/5 protamine à 10.000 γ par cc	10.000 γ par cc	6"	7"

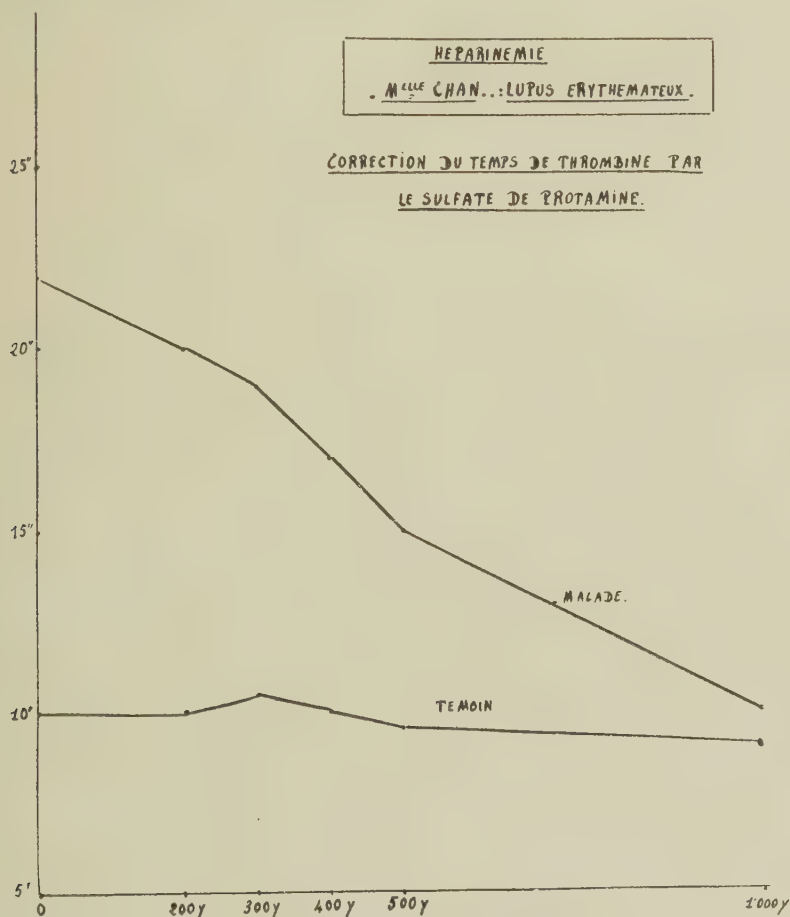


FIGURE 4.

Propriétés

L'anticoagulant est thermolabile : il disparaît ou s'atténue après dix minutes de chauffage à 56°.

	Temps de thrombine au 1/2
Plasma témoin	3"
Plasma témoin + plasma malade	12"
Plasma témoin + plasma malade chauffé ..	18"
Plasma témoin + plasma témoin chauffé	9"

L'anticoagulant est adsorbable par le sulfate de baryum.

	Temps de thrombine au 1/2
Plasma témoin	7"
Plasma sulfaté témoin	7"
Plasma malade	13"
Plasma sulfaté malade	10"
Plasma témoin + plasma sulfaté malade	8"

L'anticoagulant se conserve 24 heures à 6°.

	Temps de thrombine au 1/2
Plasma témoin	8"
Plasma témoin vieilli de 24 heures	8"
Plasma malade	13"
Plasma malade vieilli de 24 heures	15"

Résumé. — Cette malade meurt, à l'âge de 29 ans, d'un syndrome hémorragique venu compliquer une lupo-rythémato-viscéríte évoluant depuis deux ans, avec des érythèmes, des arthralgies, des adénopathies et une albuminurie. L'électrophorèse des protéines indique une augmentation des alpha-2 et des gamma globulines. Il existe en plus de la thrombocytopénie, un trouble de la coagulation avec allongement du temps de Howell et du temps de thrombine, qui paraît dû à la présence d'un anticoagulant. Cet anticoagulant, thermolabile et adsorbable par le sulfate de baryum, agit comme une antithrombine. Il semble bien être de l'héparine, comme en témoigne sa neutralisation par le sulfate de protamine.

OBSERVATION N° 19

(J. Favre-Gilly, J. Normand, A. Guillot, J.-P. Thouverez, A. Gonin et R. Froment, 1957)

Observation clinique

Mme Bel..., âgée de 23 ans, rentre dans le service du Professeur Froment, au pavillon N le 27 mai 1958, pour un syndrome hémorragique associant des méno-métrorragies à des hématuries. En réalité cette malade a déjà fait un long séjour dans le même service et elle a des antécédents récents chargés.

Ses parents sont en bonne santé, ainsi que ses cinq frères et sœurs.

— Personnellement, elle s'est toujours bien portée jusqu'à son mariage. Elle n'a pas eu d'enfant, ni de grossesse.

C'est une fois mariée, âgée de 21 ans, qu'elle présente, en juillet 1956, ses premiers troubles qui consistent en dyspnée d'effort avec apparition progressive de cyanose, en une petite toux sèche et un amaigrissement de six kilos en un mois. En août 1956, elle accuse des arthralgies des coudes et des genoux, sans fluxions articulaires. En septembre 1956 on lui découvre radiologiquement une image d'épanchement pleural gauche et un gros cœur.

La malade entre alors à la clinique Trarieux où elle est suivie par le docteur Thomasset.

La ponction pleurale gauche ramène un liquide sérofibrineux. On affirme donc la pleurésie gauche, et on pense à une péricardite associée pour expliquer l'image de gros cœur. Cette pleuro-péricardite est d'abord considérée comme rhumatismale et traitée par le salicylate de soude, auquel on associe la delta-cortisone. Plus tard, en raison de l'évolution traînante et d'une cuti-réaction à la tuberculine, trouvée pour la première fois positive, on discute une étiologie tuberculeuse et à partir du mois d'octobre, on institue un traitement qui comporte de la streptomycine, de l'isoniazide et de la delta-hydrocortisone. La malade s'améliore très lentement. On voit d'abord diminuer son image de péricardite et son épanchement pleural, puis s'amender sa température, tandis qu'elle reste très dyspneïque jusqu'en août 1957. La streptomycine est arrêtée en février 1957, la delta-hydro-cortisone et l'isoniazide poursuivies jusqu'en juin 1957.

En septembre 1957, la température réapparaît et oscille entre 38° et 39° ; en même temps, la malade accuse à nouveau des arthralgies, avec légères fluxions articulaires au niveau des épaules, des doigts et des genoux ; elle est pâle, présente un peu de purpura aux jambes, de petites ecchymoses au niveau des doigts et des gingivorragies, et des ménorragies ; on lui trouve une albuminurie entre 1 et 2 grammes par litre.

A un premier séjour au pavillon N, en décembre 1957, elle a de la température, des arthralgies et des règles abondantes. On est frappé par sa pâleur ; ses jambes sont couvertes de petites taches purpuriques, sur ses doigts, à la face palmaire et à la face dorsale, et sur ses mains, à la face palmaire on voit de multiples ecchymoses, prenant un aspect nécrotique évoquant les « whited centred petechics ». Sa bouche est le siège d'une stomatite hémorragique qui lui donne une haleine fétide. Le diagnostic de forme viscérale du lupus érythémateux est alors soulevé et le Professeur Thiers, consulté sur ces lésions de la peau et des muqueuses, trouve alors qu'elles sont typiques du lupus « sine lupo ».

A l'examen, on ne trouve pas de signes de défaillance cardiaque, pas de gros cœur, il n'y a aucun signe de péricardite, et l'électrocardiogramme est normal. La radiographie thoracique ne montre que des séquelles de pleurésie gauche, avec un diaphragme peu mobile. On sent déborder le foie, un peu volumineux, mais on ne sent pas la rate et les ganglions sont normaux dans les divers territoires. Il existe une albuminurie entre 1 et 2 grammes, la cytologie urinaire montre des hématies, des cylindres hyalins, pas de cylindres granuleux. Le taux d'urée sanguine est normal (0,35). La sérologie syphilitique est négative (réactions Bordet Wassermann, de Kahn et de Meinicke), le taux d'antistreptokinase est le double du taux normal, celui d'antistreptolysine est de 80 unités, celui d'antihyaluronidase inférieur à 5.000 unités. La malade a une anémie hypochrome (2.850.000 GR et 51 % d'hémoglobine), une leucopénie (2200 GB) et une thrombocytopénie (moins de 20.000 plaquettes).

Il n'y a pas d'anticorps hémolytique, on ne trouve ni hém-agglutinine, ni thrombo-agglutinine, ni leuco-agglutinine. La formule leucocytaire comporte 80 % de polynucléaires neutrophiles, 6 % de lymphocytes, 4 % de moyens monocytes et 6 % de grands monocytes. Le myélogramme est normal. On ne trouve pas de cellules L.E. de Hargraves, ni dans le sang, ni dans la moëlle osseuse ;

Une biopsie musculaire ne montre pas d'altération du parenchyme, ni d'altération du tissu conjonctif interfasciculaire, ni des vaisseaux.

En décembre 1957, la malade refait un épanchement pleural gauche : une ponction retire le 30 décembre, un liquide citrin, légèrement hémorragique. En janvier 1958, le volume du cœur augmente radiologiquement ; on a l'impression d'un nouvel épanchement péricardique correspondant à une nouvelle poussée fébrile. Ce diagnostic est confirmé par des modifications de l'électrocardiogramme (aplatissement de l'onde T, diminution du voltage de Q.R.S.). Une nouvelle recherche de cellules L.E. est à nouveau négative. Il existe toujours une albuminurie importante.

Une électrophorèse des protéines sur papier, pratiquée par le docteur Creyssel, le 2 janvier 1958, montre une forte augmentation des alpha 2 et des gamma globulines.

Protéines totales : 64 grammes par litre.

Albumines : 36,4 %.

Globulines α 1 : 8.

Globulines α 2 : 12,6.

Globulines β : 10.

Globulines γ : 33.

La malade paraît résorber à nouveau son épanchement pleural et son épanchement péricardique, et quitte le service. Elle est alors suivie à la consultation où l'on se préoccupe surtout de son albuminurie.

Le 27 mai 1958, la malade entre à nouveau au Pavillon N, cette fois-ci pour un syndrome hémorragique grave consistant en hématuries et en métrorragies abondantes. Elle présente aussi quelques taches purpuriques et des ecchymoses. Elle est à nouveau fébrile, très pâle ; assez dyspnéique, mais n'a radiologiquement que des séquelles de sa pleurésie gauche et son volume cardiaque est redevenu normal. Elle a d'ailleurs récupéré un électrocardiogramme normal, ce qui élimine une péricardite actuelle. Elle n'a pas de souffle endocarditique. On ne sent toujours ni son foie ni sa rate, elle n'a pas d'adénopathies. On trouve une anémie à 2.800.000 GR avec un taux d'hémoglobine à 52 %, une leucopénie à 3.000 GB, sans neutropénie (74 % de polynucléaires neutrophiles). Sa sérologie syphilitique est toujours négative (réaction de Bordet Wassermann, Kahn et Meinicke). Les tests de floculation hépatique sont perturbés.

Le bilan hémolytique serait entièrement normal si l'on ne trouvait un test de Coombs positif, mais le test n'est pas négativé par l'absorption du sérum antiglobuline par les gammaglobulines. Il serait donc dû à une autre protéine qu'une gammaglobuline.

Les protéines totales atteignent 71 grammes par litre. L'électrophorèse montre une hypoalbuminémie et une hyperglobulinémie portant surtout sur les gamma-globulines mais aussi sur les α 2 globulines.

Albumines : 23,9.

α 1 globulines : 4,0.

α 2 globulines : 13,6.

β 1 globulines : 5,5.

β 2 globulines : 11,2.

γ globulines : 41,7.

Enfin une nouvelle recherche cytologique montre la présence dans le sang de quelques cellules L.E. de Hargraves, avec par endroits des aspects en rosette (voir figure 1) ; d'autre part, le facteur d'Hazerick a pu être mis en évidence dans le plasma du malade.

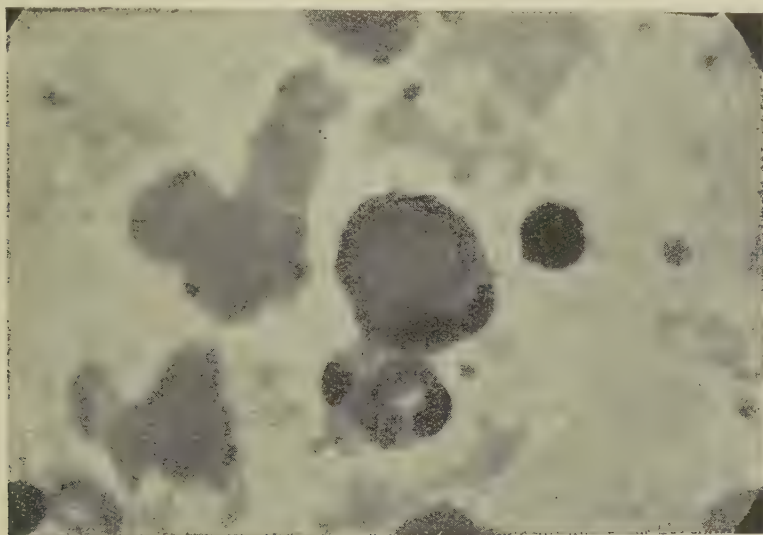


FIGURE 1.

Les examens de sang pratiqués en décembre 1957, ont montré une thrombocytopénie et une hypocoagulabilité sanguine importante ; les examens plus poussés pratiqués en mai 1958 ont amené à déceler la présence d'un anticoagulant circulant dont l'action antithrombinique est apparue analogue à celle de l'héparine.

A deux reprises des hémorragies ont paru être enrayées par une injection intra-veineuse de trois centimètres cubes de sulfate de protamine à un pour cent, bien qu'il n'ait pas été noté d'amélioration du thromboélastogramme. La malade a reçu, à partir du premier juin un traitement de delta-cortisone, à la dose quotidienne de 40 milligrammes, pendant le mois de juin, puis 30 milligrammes pendant le mois de juillet, 20 milligrammes pendant le mois d'août, et actuellement, 15 milligrammes par jour. Sans autre traitement, elle s'est considérablement améliorée : rémission clinique constatée dès le mois de juin avec disparition des signes pleuraux et péricardiques. La malade n'a pas refait du purpura, ni d'hémorragies depuis le 10 juin. Ses règles sont redevenues entièrement normales. Hématologiquement, la rémission s'est annoncée un peu plus tard, mais on a pu constater dès le mois de septembre, la disparition de l'anticoagulant correspondant à la reprise des tests de coagulation normaux ou très peu hypocoagulables ; en même temps, les plaquettes ont repris un aspect normal et un nombre normal.

Bilan de coagulation

Un premier bilan de coagulation a été effectué le 5 décembre 1957. Il a déjà montré un temps de coagulation très allongé (45''), avec une faible rétraction du caillot, mais un temps de Quick normal à 16'', indiquant une prothrombine à 100 %. La consommation de prothrombine dans le sérum était faible (temps de Quick du sérum à 11'', 6 heures après la coagulation, à 35'', 24 heures après).

Le thromboélastogramme était perturbé, avec un allongement du temps de latence ($r = 18' 30''$), du temps de coagulation incipiens ($k = 26,5$) et une diminution de l'amplitude ($a = 22$), correspondant à une faible élasticité maxima ($emx = 28$).

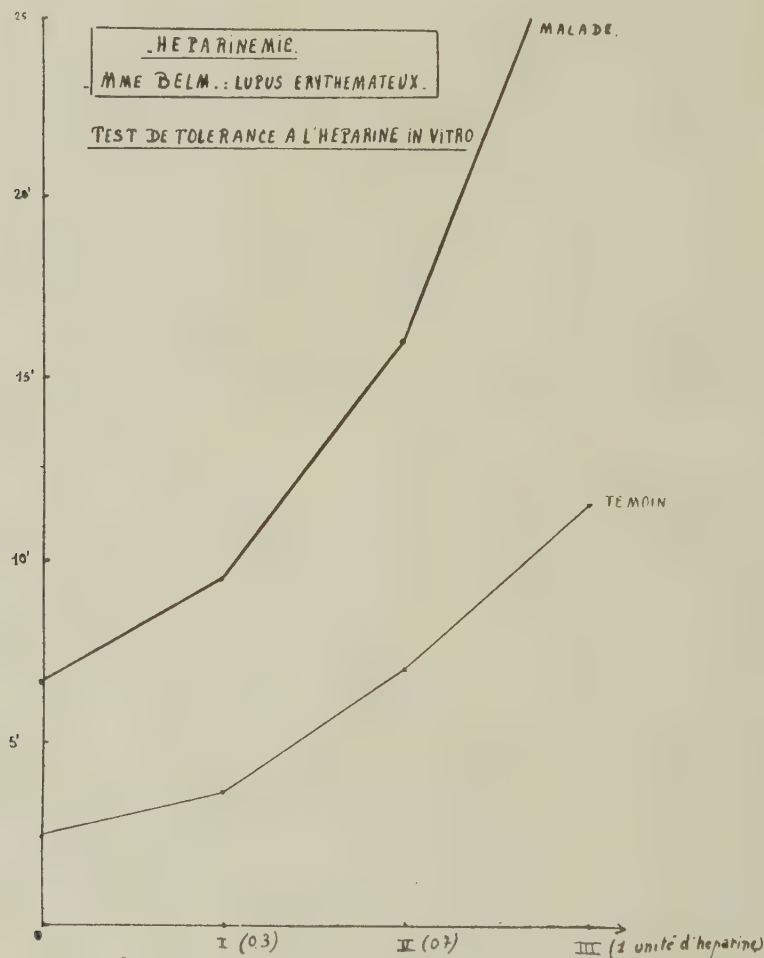


FIGURE 2.

Il faut noter qu'une thrombocytopénie marquée pouvait rendre compte de l'irrétactilité du caillot, de sa faible élasticité maxima et du retard de consommation de la prothrombine, mais ne paraissait pas suffisante pour motiver un tel allongement du temps de coagulation, et un tel clirement du thromboélastogramme. Aucune autre recherche n'a été effectuée à cette époque, dans le domaine de la coagulation.

Un nouveau bilan de coagulation, beaucoup plus complet que le premier, a été pratiqué du 28 au 30 mai 1958.

Le signe du lacet et le signe de la ventouse sont restés négatifs.

Le temps de saignement a été trouvé de 6' à une oreille, de 4' à l'autre.

Le nombre des plaquettes était de 25.000, elles étaient peu agglutinées sur lame.

Le temps de coagulation du sang complet était de 10' pour la coagulation incipiens, de 25' à 30' pour la coagulation terminale.

La rétraction du caillot était très faible.

Le temps de Howell était très augmenté (6' 45" pour un témoin à 2' 30") et le test de tolérance à l'héparine *in vitro* très hypocoagulable (voir figure 2).

	0	I (0,3)	II (0,7)	III (1 unité)
Malade	6' 45"	9' 30"	16'	30'
Témoin	2' 30"	3' 40"	7'	11' 30"

Le thromboélastogramme montrait un allongement du temps de latence ($r = 19'$), du temps de coagulation ($k = 14'$) et une amplitude plutôt faible ($a = 40$) correspondant à une élasticité maxima de 70.

Le temps de Quick était normal (16") et les dosages différentiels indiquaient des taux normaux de prothrombine, proconvertine et proac-céléline :

	Temps	Témoin	Taux
Activité prothrombinique globale .	16"	16"	100 %
Prothrombine	31"	27"	
Proconvertine	35"	33"	
Proaccéléline	28"	26"	

La consommation de la prothrombine dans le sérum était ralentie :

Temps de Quick du sérum : 25", 5 heures après coagulation

Temps de Quick du sérum : 30", 24 heures après coagulation

La génération de la thromboplastine était normale selon le test de Biggs et Douglas en présence de céphaline. Le test plasmatique (facteur antihémophilique A) et le test sérique (facteur B) étaient également normaux.

Test de Biggs global témoin	96	80	37	14	15	15
Test de Biggs global malade	110	55	23	16	14	14
Test de Biggs plasma malade	74	42	13	14	13	14
Test de Biggs sérum malade	80	28	14	14	14	14

Le temps de thrombine était allongé : 10" pour un témoin à 7".

Le taux de fibrinogène était normal (4,30 grammes), il n'y avait pas de fibrinolyse.

La recherche d'un anticoagulant circulant s'est révélée positive. Elle a été effectuée en mélangeant dans une série de sept tubes, des proportions décroissantes de plasma du malade et croissantes de plasma témoin et en mesurant le temps de Howell et les temps de thrombine de ces mélanges. Dans ces conditions, neuf dixièmes de plasma témoin ne suffisaient pas à corriger un dixième du plasma du malade. L'effet anticoagulant était augmenté par 30' d'incubation (voir figure 4).

Plasma malade	1	0,9	0,7	0,5	0,3	0,1	0
Plasma témoin	0	0,1	0,3	0,5	0,7	0,9	1

Sans incubation :

Temps de Howell	5'30"	5'	5'	5'15"	4'20"	4'	2'20"
Temps de thrombine	18"	18"	17"	15"	14"	13"	12"

Après 30' d'incubation :

Temps de Howell	5'30"	5'20"	5'	5'	5'	4'50"	2'10"
Temps de thrombine	21"	19"	18"	17"	17"	14"	13"

Mode d'action de l'anticoagulant

Cet anticoagulant n'est pas un antithromboplastinogène puisque la génération de la thromboplastine était normale.

Ce n'est pas une antithromboplastine, puisque le temps de Quick, même en présence de dilutions progressives de thromboplastine, restait égal à celui du témoin :

Dilution de thromboplastine	1	1/2	1/4	1/8
Temps de Quick du malade	19"	24"	29"	50"
Temps de Quick du témoin	17"	20"	27"	63"

D'ailleurs la thromboplastine formée par le plasma et le sérum d'un témoin, dans le test de Biggs et Douglas, n'était pas inhibée, si l'on utilisait comme substrat le plasma du malade :

Test de Biggs global témoin avec substrat témoin	96"	80"	37"	14"
Test de Biggs global témoin avec substrat malade	150"	60"	15"	15"

Ce n'est pas non plus une antiprothrombine, puisque le temps de Quick est normal et qu'il reste égal à celui du témoin si on dilue le plasma :

Dilutions de Plasma	1	1/2	1/4	1/8
Temps de Quick malade	20	20	24	36
Temps de Quick témoin	17	19,5	24	35

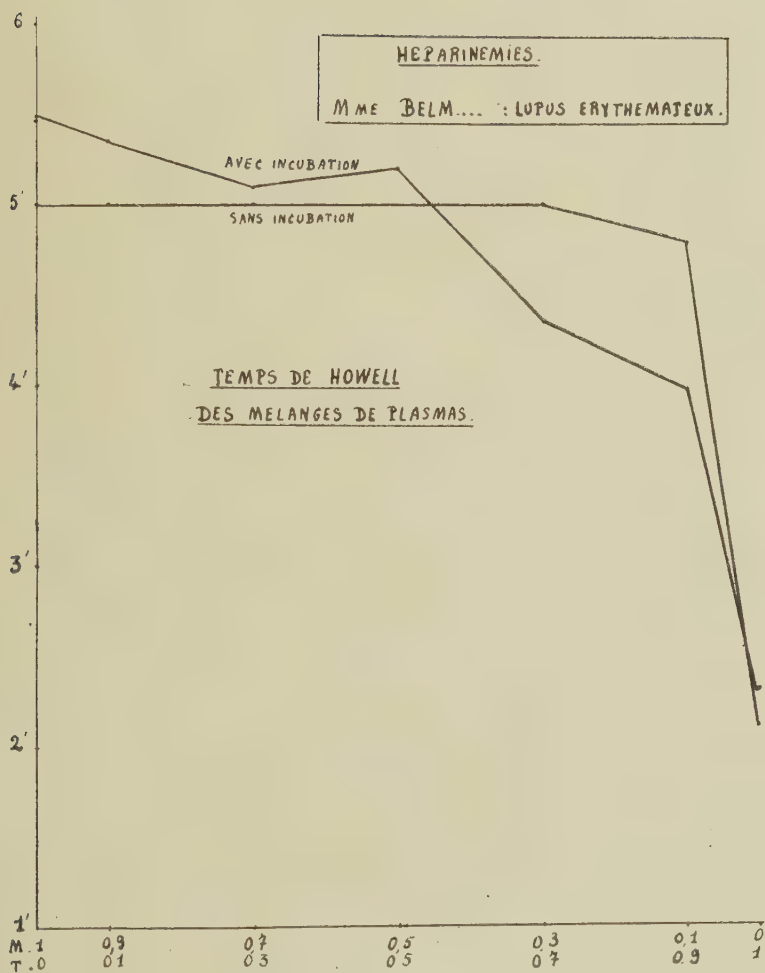


FIGURE 3.

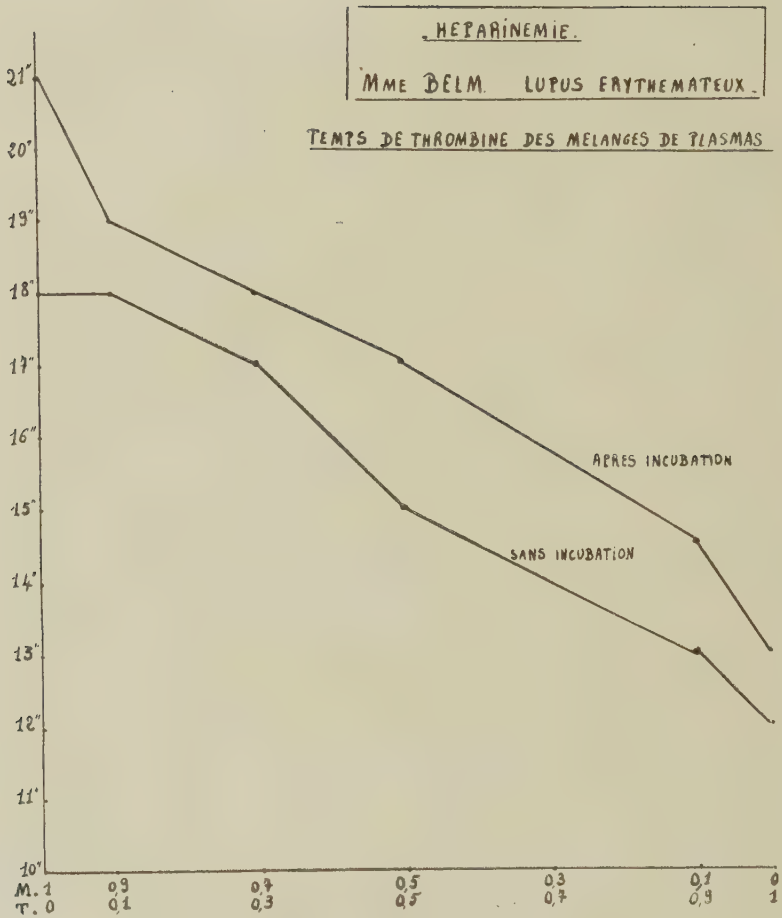


FIGURE 4.

Ce n'est pas un antifibrinogène, car l'allongement du temps de thrombine par rapport à celui du témoin garde ses proportions si l'on dilue progressivement le plasma.

Dilution du plasma	1	1/2	1/4	1/8
Temps de thrombine malade	12	13,5	13	15
Temps de thrombine témoin	10	11	12,5	14

C'est plutôt une antithrombine, car non seulement le temps de thrombine est allongé, mais il s'allonge démesurément si on dilue la thrombine :

Dilution de thrombine	1	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32
Temps de thrombine malade	10"	14"	26"	47"	130"	inf.
Temps de thrombine témoin	7"	9,5"	17"	28"	53"	120"

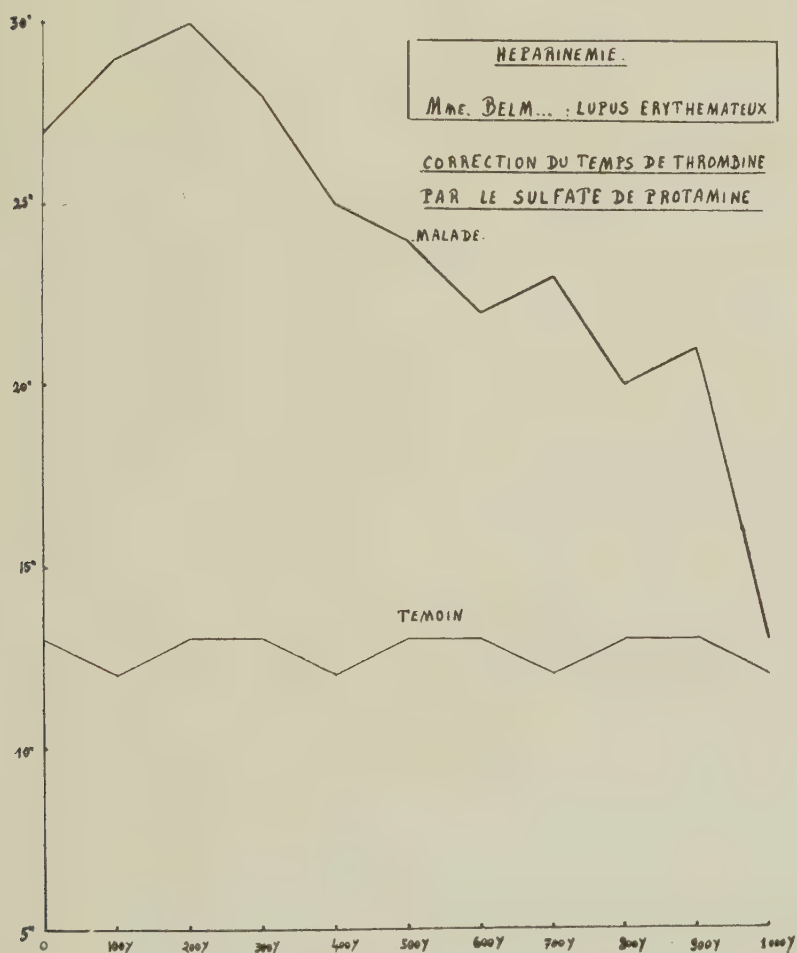


FIGURE 5.

Cette antithrombine est identique à l'héparine car elle est neutralisable par le sulfate de protamine, qui à dose adéquate, corrige entièrement le temps de thrombine (voir figure 5).

	Temps de thrombine	
	du malade	du témoin
Sans protamine	27"	13"
Avec 1/10 protamine à 100 par cc	29"	13"
Avec 1/10 protamine à 200 par cc	30"	13"
Avec 1/10 protamine à 300 par cc	28"	13"
Avec 1/10 protamine à 400 par cc	25"	12"
Avec 1/10 protamine à 500 par cc	24"	13"
Avec 1/10 protamine à 600 par cc	22"	13"
Avec 1/10 protamine à 700 par cc	23"	12"
Avec 1/10 protamine à 800 par cc	20"	13"
Avec 1/10 protamine à 900 par cc	21"	13"
Avec 1/10 protamine à 1.000 par cc	13"	12"
Avec 1/10 protamine à 10.000 par cc	13"	13"

Propriétés et localisation de l'anticoagulant.

Cet anticoagulant paraît se conserver pendant au moins 24 heures à la température de 4°.

	Temps de thrombine au 1/4 avant et après conservation à 4°	
	Témoin	Malade
Plasma frais	9"	15"
Plasma conservé à 4° pendant 24 h.	13"	21"

Par contre un chauffage de 10' à 56° fait disparaître l'anticoagulant.

Temps de thrombine au 1/8 avant et après chauffage	
— Plasma témoin non chauffé	11"
— Plasma témoin chauffé	100"
— Plasma témoin chauffé + Plasma témoin non chauffé	16"
— Plasma malade non chauffé	14"
— Plasma malade chauffé	116"
— Plasma malade chauffé + Plasma témoin non chauffé	17"

Enfin l'anticoagulant est adsorbable par le sulfate de baryum- puisqu'il disparaît du plasma sulfaté.

Cet anticoagulant n'est pas dialysable et apparaît comme une pseudo-globuline. En effet, si l'on précipite les euglobulines par dialyse dans l'eau distillée et si on les remet en solution dans du sérum physiologique, on ne retrouve pas l'activité anticoagulante dans les euglobulines, ce qui permet de conclure qu'elle est restée avec les pseudo-globulines.

Temps de thrombine

Dilution de thrombine	1	1/2	1/4	1/8
Témoin	6"	7"	11"	18"
Témoin + sérum physiologique	6"	7"	11"	22"
Témoin + euglobuline malade	6"	8"	13"	19"

Il est précipitable par le phosphate mono et dipotassique à 40 %, à 45 % et à 50 % de saturation.

Temps de thrombine

Dilution de thrombine	1	1/2	1/4	1/8
Témoin	5	8	13	23
Témoin + sérum physiologique	6	9	14	23
Témoin + précipité 40 %	17	30	97	130
Témoin + surnageant du précipité 45 %	13,5	25,5	42	90
Témoin + surnageant du précipité 50 %	13	23	70	180

A l'électrophorèse il migre avec les gammaglobulines. Nous avons pu nous en rendre compte en pratiquant une électrophorèse sur papier du sérum de Mme Belm... et en découpant après 12 heures d'électrophorèse, des bandes de papier correspondant à peu près aux albumines, aux alpha 1, aux alpha 2, aux beta et aux gammaglobulines.

En faisant ensuite tremper chacune de ces bandes dans 2 cc de plasma normal, et en laissant circuler 1 heure, nous avons noté que le temps de thrombine du plasma normal n'était allongé que dans le 5^e tube, après incubation avec la 5^e bande de papier qui correspondait à peu près aux gammaglobulines.

Plasmas

Temps de thrombine

	au 1/4	au 1/8
Plasma normal	12"	15"
Plasma normal + bande 1	15"	16"
Plasma normal + bande 2	16"	14"
Plasma normal + bande 3	14"	15"
Plasma normal + bande 4	16"	16"
Plasma normal + bande 5	25"	29"
Plasma malade	24"	30"

Suite de l'observation

La malade continue à prendre de l'hydrocortisone à la dose quotidienne de 60 mgrs, puis de 50 mgrs, puis de 40 mgrs. Elle s'améliore considérablement du point de vue clinique pendant tout le mois de juin 1958. Ses signes pleuraux et péricardiques disparaissent, son électrocardiogramme redevient normal. Elle reprend de l'appétit et prend du poids, son faciès devient un peu cortisonique. Elle ne manifeste plus de tendances hémorragiques, ses règles sont normales, elle ne fait plus de purpura.

Le 2 juin son temps de coagulation est normal (8' et 15'), son temps de Howell (2' 20") et son temps de Quick (16") sont également normaux. Seul son temps de thrombine est encore un peu allongé (15" pour 11") et son thromboélastogramme est encore perturbé ($r = 45$, $k = 23$, $emx = 92$).

Le 3 juin le temps de coagulation est à nouveau légèrement allongé (8' et 19') de même que le temps de Howell (3' pour un témoin à 2' 30'') et que le temps de thrombine (14'' pour 12''). Le temps de Quick est toujours normal (15'' pour 15''), le thromboélastogramme est encore assez perturbé ($r = 31$, $\kappa = 29$, $emx = 100$).

Le 5 juin, le temps de coagulation est encore allongé (12' et 25') le temps de thrombine également (15'' pour 12''), le temps de Howell (2' 20'') et le temps de Quick (15'') sont normaux. Le test de tolérance à l'héparine in vitro est encore nettement hypocoagulable (25' au lieu de 11') de même que le thromboélastogramme ($r = 35$, $\kappa = 29$, $emx = 100$).

Le 30 juin un nouveau bilan de coagulation est pratiqué et pour la première fois se trouve pratiquement normal, le temps de coagulation est normal, le temps de Quick est normal (17''), le temps de thrombine à peine allongé (13'' pour 11''), le temps de Howell est légèrement plus allongé que celui du témoin (3' 10'' pour 2' 30'') et le test de tolérance à l'héparine in vitro légèrement hypocoagulable (4^e tube à 16' pour un témoin à 11' 15'').

Cependant le thromboélastogramme est redevenu normal ($r = 9$, $\kappa = 4$, $emx = 133$) et les mélanges de plasmas pour mesures du temps de Howell ne montrent plus d'effet anticoagulant.

Plasma malade :	1	0,8	0,6	0,4	0,2	0
Plasma témoin :	0	0,2	0,4	0,6	0,8	1
Sans incubation :	3'30''	2'30''	2'35''	2,30''	2'30''	2'
Après incubation :	4'30''	3'30''	3'	3'	3'	3'

Il faut noter que le test de Coombs reste légèrement positif à cette date en relation avec l'existence de globulines adsorbées qui paraissent différentes des gammaglobulines. De plus un diagramme électrophorétique reste très perturbé, avec augmentation des alpha 2 et des gamma globulines.

Protéines totales :	100
Albumines :	35,8
Alpha 1 globulines :	4,2
Alpha 2 globulines :	13,7
Beta globulines :	12,1
Gammaglobulines :	34,2

La malade quitte le service le 30 juin 1958 en bon état. Elle continue à prendre 30 mgrs par jour d'hydrocortisone.

Elle est revue le 16 juillet 1958 en très bon état : elle n'a pas de température, pas de douleurs, pas d'hémorragies, ses règles sont revenues normalement. Son temps de coagulation est normal (9' et 12'), son temps de Howell est très légèrement allongé (3' 45'' pour 2' 30'') mais un test de tolérance à l'héparine in vitro est pratiquement normal (dernier tube à 13' pour témoin à 10' 30''). Son thromboélastogramme est normal ($r = 9$, $\kappa = 3$, $emx = 138$). Le temps de thrombine est

normal (6" pour 6") et ne s'allonge pas plus que celui témoin si l'on dilue la thrombine.

Dilutions de thrombine :	1	1/2	1/4	1/8
Temps de thrombine du témoin :	6"	8"	17"	34"
Temps de thrombine de la malade :	6"	12"	21"	45"

On baisse les doses d'hydrocortisone à 20 mgrs par jour pendant les trois premiers mois d'été.

La malade est revue le 25 septembre en très bon état. Son temps de coagulation est un peu allongé (12' et 19'), son temps de Howell également (3' 50" pour 2' 30") mais son temps de Quick est normal (15") de même que son temps de thrombine (14" pour 13"). Le thromboélastogramme est normal ($r = 11'$, $\kappa = 4'$, $emx = 186$). L'électrophorèse des protéines sur papier montre néanmoins toujours une forte élévation des alpha 2 et des gammaglobulines.

Protéines totales :	59,5
Albumines :	40,7
Alpha 1 globulines :	4,6
Alpha 2 globulines :	14,6
Beta globulines :	11,2
Gammaglobulines :	28,9

En octobre et novembre 1958, la malade ne reçoit plus que 10 mgrs par jour d'hydrocortisone. C'est alors qu'elle maigrit de 2 kilos, qu'elle perd l'appétit, qu'elle ressent à nouveau des douleurs et reprend un peu de température.

Son médecin la revoit le 8 décembre et renforce la dose d'hydrocortisone : il la remet à 30 mgrs par jour. On lui trouve alors un temps de coagulation à peine allongé, un temps de Quick normal, un temps de Howell un peu allongé (3' 50" pour 2' 40"), un test à l'héparine in vitro légèrement hypocoagulable (18' au lieu de 11' 45"). Le thromboélastogramme est pratiquement normal ($r = 6'$, $\kappa = 3'$, $emx = 212$). Le temps de thrombine est très légèrement allongé (14" pour 12"). L'activité plaquettaire du sérum est diminuée (après 10' on trouve un temps de 56" pour un temps témoin de 99"). Cette diminution correspond bien à l'abaissement du nombre des plaquettes et peut expliquer l'hypocoagulabilité constatée à certains tests de laboratoire alors qu'il n'y a pratiquement plus d'anticoagulant. Le diagramme électrophorétique reste assez perturbé. On note une forte élévation des gamma globulines et une nette élévation des alpha 2 globulines.

Protéines totales :	68
Albumines :	31,6
Alpha 1 globulines :	6,2
Alpha 2 globulines :	11,5
Beta globulines :	7,7
Gamma globulines :	43

La malade a continué à prendre 30 mgrs par jour d'hydrocortisone pendant un mois puis 20 mgrs par jour. Elle est revue très améliorée le 6 février 1959. On lui trouve alors un nombre de plaquettes normal (214.000), une activité plaquettaire de sérum normale, un temps de coagulation presque normal (8"), un temps de Quick normal (17"), un temps de Howell à peine allongé (3' 30" pour 2' 40"), un test de tolérance à l'héparine in vitro très légèrement hypocoagulable (4^e tube à 13' 30" pour témoin à 12"). Un thromboélastogramme légèrement hypocoagulable. Le temps de thrombine est pratiquement normal (9" pour témoin à 8"). Mais les dilutions de thrombine allongent exagérément le temps de thrombine, ce qui est en faveur de la présence d'une antithrombine immédiate à taux modéré.

Dilution de thrombine	1	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32
Temps de thrombine témoin	4"	6"	8"	13"	21"	45"
Temps de thrombine malade	4"	6,5"	10"	18"	29"	82"
Temps de thrombine mélange témoin malade	4"	6"	9"	15,2"	28"	72"

Du mois de mars au mois d'août 1959 on continue chez la malade le traitement cortisonique. Elle connut alors une amélioration tout à fait encourageante de son état général si bien qu'elle demanda à son médecin traitant l'autorisation de reprendre son travail. Au cours des nombreuses vistes médicales les électrocardiogrammes pratiqués sont restés normaux, il n'y eut pas de nouvelles poussées de péricardite, mais on trouvait toutes les fois de l'albumine dans ses urines.

La malade est hospitalisée à nouveau au pavillon N le 25 août 1959.

Elle est pâle, amaigrie, a des arthralgies et des myalgies diffuses, elle a repris des ménorragies et présente du purpura, des ecchymoses et des hématomes. A l'auscultation souffle systolique endapexien, dont il est difficile d'affirmer s'il s'agit d'un souffle anémique ou d'un souffle organique d'endocardite infectieuse.

Les examens pratiqués le 25 août 1959 montrent :

Dans le sang : Globules rouges : 1.400.000. Hémoglobine : 34 %. Valeur globulaire : 1,16. Globules blancs : 6.200 avec 73 % de polynucléaires neutrophiles. 93.000 plaquettes. Protéines totales : 67 grammes pour mille. Urée sanguine : 0,85.

Dans les urines : Albuminurie à 2,5 grs par litre. Cytologie : nombreuses hématies. Compte d'Addis : 68.000 hématies/minute, et 260.000 leucocytes/minute.

Bilan de coagulation : T.C. : 7' et 10'. Rétraction normale du caillot. Temps de Quick normal (17"). Temps de Howell (2' 45" pour 2' 30"). Test de tolérance à l'héparine in vitro normal. Fibrinogène : 4 grammes. Consommation de prothrombine ralentie (après 24 h. : 25"). Temps de thrombine allongé : 13" pour 9". Léger effet anticoagulant par l'étude des temps de thrombine des mélanges de plasma.

La malade reçoit des transfusions sanguines qui améliorent son anémie, mais son état général s'aggrave de jour en jour. Son taux d'urée monte progressivement. Il atteint 1,48 le 2 septembre, puis 2,25 le 8 septembre, puis 4,56 le 22 septembre. La malade meurt le 25 septembre dans le tableau de coma urémique avec hypothermie.

A l'autopsie on trouve au cœur des lésions de péricardite sèche avec symphyse diffuse non constrictive. La couche épicaudique paraît épaissie, infiltrée. A l'ouverture du cœur on trouve un peu d'œdème du bord libre de la valvule mitrale. Les reins présentent une zone blanchâtre discontinue à la lisière de la corticale et de la médullaire.

OBSERVATION N° 20

(Doni et Cioni, 1958)

Femme de 63 ans, célibataire, qui a fait à l'âge de 25 ans une lymphadénie cervicale probablement tuberculeuse. A 40 ans exérèse du rein gauche pour épithélioma. A l'âge de 60 ans pleurésie droite qui a bien guéri. A l'âge de 63 ans apparaît une tuméfaction douloureuse de la partie postérieure du mollet gauche, avec éruption rosée à la surface. On ne trouve ni rate ni ganglions.

A l'examen on trouve une anémie importante (2.200.000 et 40 % d'hémoglobine) avec réticulocytose sanguine à 15 %, érythroblastose médullaire (46 %) et hyperbilirubinémie indirecte. C'est donc une anémie hémolytique. D'ailleurs le test de Coombs est positif, direct et indirect.

Les protéines totales sont au taux de 75 grs par litre. Albumines 37 gr., globulines 36,8 grs, α 1 globul 2,9 grs, α 2 globul 5,1 grs, β globul 6,4 grs, γ globul 22,4 grs. Tests hépatiques : Takata négative. Mac Lagan : 6 unités. Cadmium : négatif, Hanger négative. On trouve des cellules L.E. dans le sang.

Le signe du lacet est négatif, le temps de saignement est normal, le caillot se rétracte bien, le nombre des plaquettes est de 150.000 ; bien agglutinées. Le temps de coagulation est très allongé (30 minutes) et le thromboélastogramme très étiré. Le temps de Howell est très allongé : 6' 27", le temps de Quick est presque normal (taux de prothrombine = 87 %). Le taux de fibrinogène est normal (5,40 grs par litre). La consommation de prothrombine dans le sérum est normale, la courbe de tolérance à l'héparine in vitro est hypocoagulable. Le trouble ne paraît pas corrigé par une injection intraveineuse de sulfate de protamine.

Les auteurs concluent d'une épreuve de mélanges du sang de la malade et d'un sang normal à différentes proportions qu'il s'agit d'un anticoagulant circulant. Ils retrouvent cet anticoagulant en mélangeant en différentes proportions du plasma de la malade et du plasma normal. Ils pensent que cet anticoagulant est plutôt une antithromboplastine, à moins qu'il ne s'agisse de l'antithrombine de Lœliger et Hers, mais ils ne peuvent l'affirmer, n'ayant pas mesuré le temps de thrombine.

OBSERVATION N° 21

(Sanchez Medal et Lisker, 1959)

Jeune fille de 15 ans vue le 28 octobre 1957. En janvier 1957 elle commence à présenter des myalgies et de l'œdème malléolaire ; en juin 1957, elle a une forte température, des nausées et des vomissements, des arthralgies des chevilles, du purpura et des ecchymoses aux jambes. On ne note pas d'action des antibiotiques mais une résolution spontanée en 3 semaines. En octobre 1957 éruption prurigineuse au visage, aux bras et aux jambes, avec un peu de purpura et des ecchymoses. Règles plus abon-

dantes que d'habitude en octobre. A l'examen quelques ganglions cervicaux, des papules érythémateuses sur le dos des mains et sur les jambes. On pense à un purpura de Majocchi. On lui trouve alors une anémie avec un hématoците à 30 % et une hémoglobine à 60 %, une neutropénie avec 1.900 GB et 55 % de lymphocytes, une vitesse de sédimentation rapide. On met en évidence des cellules L.E. dans le sang. On trouve un taux de protéines à 55,7 grs par litre avec 26 grs d'albumine et 29,7 grs de globulines. On trouve une cryoglobuline. Le taux d'urée est de 0,4 g/litre, et l'on trouve 1,6 gr. d'albumine par litre dans les urines avec des cylindres hyalins et granuleux. On donne à la malade de la prednisolone (60 mgrs par jour) et tout disparaît rapidement en quelques jours.

A l'entrée on remarque un allongement net du temps de coagulation (30 minutes), du temps de Howell (5' 13'') et du temps de Quick (20'' pour 14''). La numération des plaquettes est normale, de même que le temps de saignement, le taux de fibrinogène et l'activité fibrinolytique. En mélangeant 1/10 de plasma de la malade avec 9/10 de plasma normal on arrive à allonger le temps de Howell qui passe de 2 à 5 minutes ; l'allongement est plus modéré quand on ajoute 1/10 de sérum de la malade à 9/10 de plasma normal. Ces épreuves des mélanges démontrent la présence d'un anticoagulant. Cet anticoagulant se retrouve dans le sérum, mais à un degré moindre que dans le plasma. Le test de génération de la thromboplastine se montre normal ce qui exclue un inhibiteur de la formation de la thromboplastine. Le temps de Quick est un peu plus long que le temps de Quick normal, mais surtout il ne s'allonge pas anormalement quand on dilue la thromboplastine. D'ailleurs l'incubation du plasma de la malade (1 volume) avec de la thromboplastine (4 volumes) ne modifie pas l'activité de la thromboplastine. Le temps de thrombine est très allongé (25'' au lieu de 11''). L'inactivation progressive d'une thrombine humaine est plus rapide par le sérum du malade que par un sérum normal (augmentation de l'antithrombine progressive).

Le test de neutralisation par la protamine de Leroy est demeuré négatif ce qui distingue cette antithrombine de l'héparine.

L'anticoagulant résiste à 10 minutes de chauffage à 56°, il n'est pas entraîné dans les précipitations par le sulfate d'ammonium à 25., 33 et 50 % de saturation.

CHAPITRE II

ETUDE CLINIQUE

ETIOLOGIE

Sexe des malades

Dans un cas sur 21 (Conley et Hartmann : observation N° 2) le sexe n'est pas précisé, donc si nous voulons essayer d'établir la fréquence de la maladie suivant le sexe nous ne pouvons tenir compte que de 20 observations : 9 sont des hommes, 11 sont des femmes. Ainsi sans vouloir généraliser cependant, car notre étude ne porte pas sur un assez grand nombre de cas, nous constatons que la diathèse paraît également répartie dans les 2 sexes.

Age des malades

L'âge des malades n'est pas précisé dans l'observation de Conley et Hartmann (N° 2) et dans les 7 cas mentionnés par Lee et Sanders.

Dans les 10 observations où l'âge des malades est précisé il varie entre 15 et 63 ans à l'époque où les premiers examens ont permis le diagnostic. Il semble cependant que cette maladie soit avant tout une maladie de l'adulte jeune et de l'adolescent (un moins de 20 ans), la plupart des malades ont entre 20 et 40 ans. L'âge moyen des malades se situe aux alentours de 30 ans.

Il peut être intéressant de voir à quand remontent les premières manifestations de la maladie.

Observations	Age des malades	Premières manifestations	Age des malades (Période de début)
1	39 ans	3 ans avant	36 ans
3	36 ans	4 ans avant	32 ans
4	33 ans	1 an avant	32 ans
5	16 ans	2 mois avant	16 ans
6	31 ans	1 an avant	30 ans
7	41 ans	8 mois avant	40 ans
8	47 ans	6 ans avant	41 ans
9	24 ans	5 ans avant	19 ans
10	20 ans	5 ans avant	15 ans
18	28 ans	1 an avant	27 ans
19	23 ans	2 ans avant	21 ans
20	60 ans	3 ans avant	57 ans
21	15 ans	2 mois avant	15 ans

La moyenne d'âge des malades à la période d'état est nous l'avons dit de 30 ans.

La moyenne d'âge des malades au début de la maladie est de 28 ans.

La différence entre ces deux moyennes n'est pas tellement grande (2 ans) et nous pouvons dire :

a) que c'est une affection de l'adulte jeune ;

b) qu'en moyenne le diagnostic de l'anticoagulant dans le sang a été fait peu de temps après les premières manifestations de la maladie.

Antécédents familiaux

Les antécédents familiaux sont précisés dans très peu d'observations (six sur vingt et un environ) et on ne relève rien de bien notable. Aucune histoire hémorragique familiale, aucun caractère familial et héréditaire de l'affection.

Antécédents personnels

Les antécédents personnels ne sont précisés que dans 11 des observations il s'agit de 3 hommes et de 8 femmes aux antécédents très divers. Nous allons essayer de classer le passé des malades.

a) Antécédents obstétricaux.

Sur 10 des malades féminines, six sont des jeunes femmes et parmi ces dernières une seule présente des antécédents obstétricaux intéressants. En effet l'observation de Frick (N° 3) nous relate l'histoire d'une femme de 36 ans ayant eu 3 grossesses dont les deux dernières furent compliquées d'abondantes hémorragies de la délivrance qui amenèrent à découvrir la présence d'un anticoagulant circulant. Par contre on ne notait avant ces grossesses aucun passé hémorragique.

b) Antécédents rhumatismaux.

Deux des malades seulement ont des antécédents rhumatismaux.

La malade de Swift (N° 9) présente des rhumatismes depuis l'âge de 8 ans.

De même la malade de Favre-Gilly et Normand (N° 19) accusa en 1956 soit 2 ans avant l'apparition de sa maladie, des arthralgies des coudes et des genoux sans fluxion articulaire et fit une nouvelle poussée d'arthralgies en 1957 avec fluxions au niveau des épaules, des doigts et des genoux.

c) Antécédents tuberculeux.

Trois des malades ont des antécédents tuberculeux. La malade de Swift (N° 9) avait eu 7 ans auparavant une tuberculose pulmonaire découverte à l'occasion d'un examen radioscopique systématique. Des examens de crachats positifs confirmèrent le diagnostic et la malade fut traitée par streptomycine et isoniazide. Cette tuberculose pulmonaire nécessita des soins durant plusieurs années et 2 pneumothorax artificiels furent nécessaires. La malade de Favre-Gilly et Normand (N° 19) fit un an environ avant l'apparition de sa maladie une pleurésie gauche ; la ponction pleurale ramena un liquide sérofibrineux et en raison de l'évolution traînante et de la cuti-réaction positive on discuta une étiologie tuberculeuse. On institua un traitement à base de streptomycine et d'isoniazide, mais après coup on attribua plutôt cette pleurésie à une localisation séreuse de la lupo-érythémato-viscéríte. La malade de Doni et Cioni a eu une lymphadénie cervicale tuberculeuse et une pleurésie droite peut-être tuberculeuse.

d) Antécédents vasculaires (Maladie de Raynaud).

Deux des malades présentent dans leurs antécédents personnels des syndromes de Raynaud. La malade de Meacham et Weisburger (N° 7) subit même l'amputation des 4^e et 5^e doigts de la main gauche.

La malade de Swift (N° 9) en plus des arthralgies dont nous vous avons parlé plus haut présentait également un syndrome de Raynaud.

c) Antécédents chirurgicaux.

Plusieurs des malades ont subi des interventions chirurgicales avant l'apparition de la maladie et aucun d'eux n'a présenté d'hémorragie opératoire ou post-opératoire.

La malade de Conley et Rathburn (N° 1) a un passé chirurgical chargé, il a en effet subi 3 interventions chirurgicales sans faire de complications hémorragiques (intervention la première fois pour hernie, le deuxième pour appendicite, la troisième pour des hémorroïdes). A noter qu'il n'a jamais reçu de transfusions sanguines. La malade de Meacham et Weisburger a subi des deux phalanges distales des 4° et 5° doigts de la main gauche sans autres complications.

Une thyroïdectomie pour goitre toxique fut pratiquée 27 ans avant l'apparition de la maladie chez la malade de Swift (N° 8).

MODES DE DEBUT DE LA MALADIE

Ne pouvant tenir compte que de l'étude clinique de 13 observations (les observations de Conley et Hartmann (N° 2) et de Lee et Sanders (N° 11 à 17) étant muettes à ce sujet, nous allons nous efforcer d'étudier les divers modes de début de l'affection chez les malades..

Sur 13 des malades, 2 seulement ont des manifestations de début de type hémorragique, les 9 autres présentent des manifestations pathologiques les plus diverses. En deux paragraphes distincts passons en revue ces modes de début.

1. — LES MODES DE DEBUT HEMORRAGIQUES.

Le début a été hémorragique dans 2 cas seulement : ce sont les malades des observations N° 3 et 5.

— La malade de Frick (N° 3) a débuté par des hématomes sous-cutanés et des ménorragies survenus aussitôt après l'accouchement d'un premier enfant en 1946. La maladie semble donc être acquise car auparavant on ne notait aucun passé hémorragique et il n'y avait pas d'histoire hémorragique familiale.

— Le malade de Ramot et Singer (N° 5) qui est un jeune homme de 16 ans fut adressé à l'hôpital pour une hématurie non douloureuse, qui durait depuis 2 mois, associée à des ecchymoses et des hématomes.

II. — LES MODES DE DÉBUT NON HÉMORRAGIQUES.

Les modes de début non hémorragiques sont des plus variés. Aucun des 9 malades dont nous allons étudier le mode de début de l'affection ne présente toutes les manifestations du lupus érythémateux, mais simplement un syndrome soit cutané, soit articulaire, soit infectieux.

Nous allons essayer d'étudier ces modes de début non hémorragiques en les décrivant par leur ordre de fréquence et par syndrome.

a) *Syndrome cutané.*

Nous possédons 3 observations (N° 8, 10 et 18) où le mode de début a été une éruption cutanée.

— Observation de Swift (N° 8) : la malade est traitée depuis des années pour une éruption à répétition de tout le corps et des extrémités. Quelques années plus tard cette malade présente une éruption sur le visage (dessus du nez et des joues) ce qui fit évoquer immédiatement le lupus érythémateux.

— Les 2 autres malades à mode de début cutané sont les malades de Piedra et Vegas (Obs. N° 10) et Thiers et Favre-Gilly (Obs. N° 18).

Dans ces deux cas la première manifestation de la maladie se traduisit par l'apparition d'un érythème sur les ailes du nez, le front et les joues.

b) *Syndrome articulaire.*

Les arthralgies furent les modes de début de l'affection chez les 2 malades des observations N° 4 et 9.

La maladie de Frick (N° 4) entra à l'hôpital pour des manifestations articulaires diffuses sans qu'on ait plus de précision.

La malade de Swift (N° 9), femme de 24 ans était rhumatisante depuis son jeune âge (8 ans). Les raisons qui motivèrent son hospitalisation furent des douleurs articulaires intriquées avec un syndrome de Raynaud ; par la suite elle eut de nouveau des poussées arthralgiques.

c) *Syndrome vasculaire.*

Deux malades ont eu au début des manifestations vasculaires des doigts évoquant la maladie de Raynaud ; la malade de Swift (N° 9) présentait en outre des arthralgies, celle de Meacham (N° 7) n'avait que des signes vasculaires puisqu'elle entra pour la première fois à l'hôpital pour des manifestations douloureuses et cyanotiques atteignant les 4^e et 5^e doigts de la main gauche, manifestations qui duraient depuis un mois environ. Malgré que l'on eut pratiqué une sympathectomie thoracique gauche, opération qui n'amena qu'une légère amélioration, les douleurs et la cyanose réapparurent à la main gauche, et par la suite quatre semaines plus tard l'amputation des 2 phalanges distales des 4^e et 5^e doigts de la main gauche fut décidée et entreprise. Plus tard le diagnostic de lupus érythémateux fut porté grâce à la découverte de cellules L.E. dans le sang.

d) *Syndrome cardiopulmonaire.*

Deux malades ont été hospitalisés pour la première fois pour des manifestations cardiaques ; ce sont les malades de Conley et Rathburn (Obs. N° 1) et de Favre-Gilly et Normand (Obs. N° 19).

Dans l'observation N° 1, le malade présente un tableau d'endocardite infectieuse avec souffle, associée à une glomérulonéphrite avec œdème des malléoles.

Chez la malade de l'observation N° 19 on découvre radiologiquement une image d'épanchement pleural gauche avec gros cœur. La ponction pleurale gauche, ramenant du liquide sérofibrineux, permet d'affirmer la pleurésie gauche et on pense à une pleuropéricardite pour expliquer cette image de gros cœur ; l'autopsie a d'ailleurs permis de vérifier une symphyse du péricarde.

e) *Syndrome grippal.*

Un seul malade (Obs. N° 6 de Bonnin, Cohen et Hicks) présente un syndrome grippal et anémique comme début de sa maladie. Il entre pour asthénie, amaigrissement, fatigabilité à la suite d'une grippe.

f) *Syndrome hémolytique.*

La malade de Doni et Cioni se présentait comme atteinte d'une anémie hémolytique aigue quand on découvrit son trouble de la coagulation.

PERIODE D'ETAT

Nous allons nous efforcer d'étudier d'une part les symptômes hémorragiques de la période d'état, d'autre part les symptômes non hémorragiques.

Les symptômes hémorragiques

En réalité sur les 21 malades il se trouve que 9 seulement présentent à la période d'état des manifestations hémorragiques, les 12 autres ont en réalité une forme latente. Les hémorragies ne revêtent un cataracte cataclysmique que dans un cas, celui de Thiers et Favre-Gilly (n° 18) où la malade fait à la veille de sa mort une hémorragie rectale de sang rouge, plus des troubles cérébraux importants, faisant évoquer des phénomènes hémorragiques cérébraux mais sans signes méningés.

— *La forme latente* est observée chez 12 malades (observations n° 2, 5, 7, 9, 11 à 17, 20). Pas le moindre symptôme hémorragique n'est observé à la période d'état.

— *Des manifestations hémorragiques* sont présentes chez les 9 autres malades. Ce sont soit du purpura et des petites ecchymoses au niveau des doigts (observations n° 6, 19 et 21), soit des gingivorragies (observations n° 8 et 19), soit des hémoptysies (observation n° 1), soit des ménorragies (observations n° 4 et 19), soit des hématuries (observations n° 6 et 10).

La malade de Piedra et Vegas (n° 10) avait présenté une hémorragie abondante après extraction dentaire.

Enfin l'autopsie de la malade de Frick (n° 3) révéla des hémorragies dans la paroi du grêle, des hématomes des glandes surrénales et des hémorragies à la surface des reins.

Symptômes en dehors des hémorragies

Signes généraux

a) *La température.* Cinq malades ont présenté des poussées fébriles à la période d'état : malades des observations N° 5, 8, 10, 18, 19 et 20.

Dans les autres observations on ne signale pas toujours s'il y avait ou non de la température.

b) *L'asthénie.* Certains malades se sont présentés à la période d'état comme des asthéniques. Chez le malade de Bonnin, Cohen et Hicks (N° 6) on note une période de grande asthénie et de fatigabilité. Les malades des observations de Swift (N° 8) et de Piedra et Vegas (N° 10) étaient aussi très affaiblis et asthéniques.

c) *L'anorexie.* L'anorexie concomittente avec l'asthénie n'est notée que dans deux observations (N° 6 et 10).

Signes cutanés

A la période d'état 4 malades présentent des signes cutanés caractéristiques du lupus érythémateux. Ce sont les malades N° 8 (Swift), N° 10 (Piedra et Vegas), N° 19 (Favre-Gilly et Normand) et N° 20 (S. Medal et Lisker).

La première avait la peau des joues pigmentée et rugueuse. De plus le sillon sous mammaire, l'abdomen et les jambes de la malade étaient parsemés de plaques érythémateuses et excoriées. Cette malade présentait en outre des troubles des phanères puisqu'elle signala une chute de ses cheveux.

La malade de Piedra et Vegas avait un érythème qui durait depuis 5 ans et qui prédominait au niveau des joues et des ailes du nez.

Ces deux malades présentaient en outre des petites lésions ulcéraives superficielles autour de la bouche.

La malade de Favre-Gilly et Normand (N° 19) avait ses jambes couvertes de petites taches purpuriques et sur ses doigts (face palmaire et dorsale), sur ses mains (face palmaire) on voyait de multiples ecchymoses, prenant un aspect nécrotique, évoquant les « whited centred petechies ». Le diagnostic de forme viscérale de lupus érythémateux fut alors soulevé et le Professeur Thiers consulté sur ces lésions de la peau et des muqueuses, trouva qu'elles étaient typiques du lupus « sine lupo ». La malade de S. Médal et Lisker avait des papules érythémateuses sur le dos des mains et du purpura au visage, aux bras et aux jambes.

Signes articulaires : arthralgies

Six des malades (Obs. N° 4, 5, 8, 18 et 19) présentaient à la période d'état des manifestations articulaires. Nous allons essayer de les décrire et de voir quelles sont les articulations le plus volontiers atteintes. Les malades N° 4 de Frick et N° 8 de Swift présentaient des arthralgies diffuses sans plus de précision de la part des auteurs. La malade N° 20 avait des arthralgies des chevilles.

Les autres malades avaient une atteinte diffuse de toutes les articulations mais il semble que les articulations des doigts soient le plus fréquemment touchées. Ces atteintes sont en effet relevées chez 4 malades (Obs. N° 5, 9, 18 et 19) dont les articulations phalango-phalangiennes sont tuméfiées et douloureuses. Plus tard les arthralgies s'étendent à tout le squelette et dans les deux observations lyonnaises toutes les articulations sont atteintes. Les arthralgies débutant aux doigts et aux mains gagnèrent les coudes, les épaules, les genoux, les chevilles et les pieds.

Signes vasculaires. Maladie de Raynaud

Les deux malades des observations N° 7 (Meacham) et N° 9 (Swift) qui avaient présenté des poussées de syndrome de Raynaud en gardaient d'importantes séquelles. Le malade de Meacham avait subi l'amputation des deux dernières phalanges des 4^e et 5^e doigts de la main gauche et sur les pièces anatomiques on porta le diagnostic pathologique d'artérite avec thrombose organisée. La malade de Swift (N° 9) avait semble-t-il un syndrome de Raynaud affectant ses mains sans que l'on ait plus de précision.

Signes cardiaques

a) *Dyspnée d'effort*. Le malade de Bonnin, Cohen et Hicks (N° 6) présente une dyspnée d'effort à son entrée à l'hôpital ; la malade de Favre-Gilly et Normand (N° 19) était très dyspnéique à l'époque de sa pleuro-péricardite.

b) *Souffle systolique*. Trois des malades présentent des souffles systoliques de pointe : Obs. N° 1 (Conley et Hartmann) et N° 5 (Ramot et Singer). Le malade de Conley et Rathburn présentait le tableau d'une endocardite infectieuse avec température, souffle et splénomégalie. Le jeune malade de Bonnin, Cohen et Hicks (N° 6) avait un souffle anémique bien que l'anémie soit modérée (3.700.000 GR). La malade de Favre-Gilly et Normand a présenté en fin d'évolution un souffle systolique, peut-être anémique, mais peut-être organique.

c) *Péricardite*.

La malade de Favre-Gilly et Normand (N° 19) présentait une image de gros cœur associée à un épanchement pleural. On fit le diagnostic de pleuro-péricardite. Celle-ci regressa grâce au traitement (association d'antibiotiques et de delta-hydrocortisone). Elle n'en laissa pas moins une symphyse du péricarde vérifiée à l'autopsie.

Signes pulmonaires

Chez trois malades nous relevons des manifestations pulmonaires. La malade de Favre-Gilly et Normand (N° 19) avait une atteinte pleurale (pleurésie gauche découverte radiologiquement et confirmée par la ponction).

La malade de Swift (N° 5) qui avait dans ses antécédents une pneumonie, une tuberculose pulmonaire et deux pneumothorax artificiels fit à son entrée à l'hôpital une deuxième atteinte de pneumonie qui réactiva sa tuberculose pulmonaire.

La malade de Doni et Cioni avait une pleurésie 3 ans auparavant

Signes rénaux

On ne note pas de malades ayant de gros reins à l'examen. Bien que les analyses d'urines aient été pratiquées à l'hôpital chez la plu-

part des malades, les observations nous renseignent assez peu sur la composition des urines. Trois malades (Obs. N° 18, 19 et 21) présentaient des quantités importantes d'albumine dans leurs urines variant de 1 à 2,5 grs. De plus ont été décelés : de nombreuses hématies, des leucocytes et des cylindres hyalins. Dans 3 observations (N° 1, 3 et 10) il est fait état d'albuminurie légère sans en préciser le taux exact ; dans une enfin (Obs. N° 5), de traces d'albumines. Dans ces mêmes observations on trouve des hématies dans les urines.

Aucun malade par contre ne semblait être porteur de sucre dans les urines. Une azotémie progressive paraît avoir entraîné la mort de la malade de Favre-Gilly et Normand.

Signes abdominaux

a) Les syndromes abdominaux aigus.

Une seule des malades (Obs. N° 3 de Frick) entra à l'hôpital pour un syndrome abdominal aigu étiqueté iléus paralytique qui entraîna la mort de la malade malgré une thérapeutique basée sur l'aspiration intestinale, les transfusions et les antibiotiques.

b) Les douleurs abdominales.

Nous relevons dans 2 cas (N° 1 de Conley et Rathburn et N° 8 de Swift) des syndromes abdominaux diffus : état de malaise général avec douleurs abdominales diffuses dans le premier cas, cet état est à peu près identique chez le malade de Swift.

c) Les gros foies.

L'atteinte hépatique n'est relevable que dans deux cas (Obs. N° 5 de Ramot et Singer et N° 7 de Meacham). Si la malade de Ramot et Singer présentait une hépatomégalie certaine, la deuxième avait une hépatomégalie modérée. Dans quelques autres cas il est fait état d'un volume hépatique strictement normal.

d) Les grosses rates.

L'atteinte splénique semble un peu plus fréquente que l'atteinte hépatique.

Cinq malades ont une splénomégalie :

— très nette dans 4 cas (Observations N° 1, 4, 5 et 8) ;

— modérée dans un cas (Observation N° 7).

Comme le foie, la rate n'est pas perçue chez la plupart des autres malades.

EVOLUTION

L'évolution de la maladie n'est indiquée que dans quelques observations seulement. Parfois la maladie eut une évolution mortelle foudroyante, d'autres fois au contraire on obtint sinon une rémission totale, tout au moins une stabilisation par le traitement cortisonique.

a) Dans 11 observations l'évolution de la maladie n'est pas indiquée par les auteurs.

b) Dans 5 cas on note une rémission de la maladie grâce à des traitements divers.

— Par l'action de la cortisone utilisée à des doses variant entre 50 et 200 milligrammes, doses que l'on diminue au fur et à mesure de la rémission de la maladie ; ce sont les observations : N° 4 (Frick), N° 6 (Bonnin, Cohen et Hicks) et N° 21 (S. Medal et Lisker).

— Dans le cas N° 8 (Swift), on institue chez la malade un régime fait de diète lactée et d'antiacides de façon à éviter tout risque d'ulcération peptique et d'hémorragies qui auraient pu être désastreux pour elle.

— Enfin dans l'autre cas de Swift (N° 9) la malade fut traitée par de la viomycine associée à de l'isoniazide, mais ce en raison de ses antécédents bacillaires et l'on obtint une rémission du lupus érythémateux.

c) Cinq cas furent mortels :

Obs N° 1 de Conley et Rathburn ;

Obs. N° 3 de Frick ;

Obs. N° 18 de Thiers et Favre-Gilly ;

Obs. N° 19 de Favre-Gilly et Normand ;

Obs. N° 20 de Doni et Cioni.

Dans le cas N° 1 le diagnostic de lupus érythémateux n'a d'ailleurs été porté que post mortem, les circonstances de la mort ne sont pas précisées.

La malade de Frick mourut dans un tableau abdominal aigu étiqueté iléus paralytique et cela malgré les transfusions et les antibiotiques.

La malade de Thiers et Favre-Gilly meurt dans un tableau de coma avec hyperthermie après un syndrome hémorragique (hémorragie rectale de sang rouge 2 jours avant sa mort) et des troubles cérébraux apparus la veille de sa mort : désorientation, puis agitation, délire faisant évoquer des phénomènes hémorragiques cérébraux sans signes méningés.

La malade de Favre-Gilly et Normand est morte d'une néphrite azotémique alors que son syndrome cardiopulmonaire et son syndrome hémorragique avaient pourtant connu une rémission sous l'influence de la cortisone.

La malade de Doni et Cioni meurt d'anémie hémolytique aigue malgré des transfusions répétées.

Des vérifications post mortem ont été faites dans 3 observations (Frick, Favre-Gilly et Normand, Doni et Cioni). Dans l'observation de Frick on signale des hématomes à la surface des reins et des surrénales. Dans celle de Favre-Gilly et Normand des lésions de péricardite sèche peu constrictive et des gros reins blancs. Dans celle de Doni et Cioni une symphyse pleurale mais pas d'anomalie macroscopique des reins.

A l'examen histologique on découvre des lésions typiques de lupus érythémateux dans les reins de la malade de Frick, dans la rate et les reins de la malade de Doni et Cioni : nécrose fibrinoïde et corps de Gross colorable à l'hématoxyline.

CHAPITRE III

ETUDE HEMATOLOGIQUE

I. — CYTOLOGIE SANGUINE ET MEDULLAIRE.

Les observations N° 11 à 17 (Lee et Sanders) ne nous fournissent aucun renseignement en ce qui concerne la cytologie sanguine et médullaire. Nous allons étudier s'il existe chez les autres malades des modifications des lignées rouge, blanche ou des anomalies des plaquettes.

a) Globules rouges.

La numération des globules rouges effectuée et communiquée par les auteurs chez 12 malades révèle une anémie chez 10 d'entre eux, parfois modérée entre 3 et 4 millions dans 4 observations, d'autres fois très intense à 2 ou 3 millions dans 6 observations. Cette anémie est de caractère hypoplastique ou posthémorragique chez la plupart des malades. Elle ne revêt le caractère hémolytique que dans l'observation italienne (N° 20).

Chez 2 autres malades (Obs. N° 5 et 10) le chiffre des globules rouges est strictement normal.

b) Globules blancs.

Chez 13 malades la numération des globules blancs a montré que 7 d'entre eux ont un nombre normal oscillant aux alentours de 9.000 et 10.000 et que les 6 autres présentaient une leucopénie variant de 2.200 à 5.000.

Dans la plupart des cas la formule leucocytaire est normale ; toutefois on note une polynucléose dans l'observation N° 19 et au contraire une neutropénie dans l'observation N° 21.

c) Plaquettes.

Dans les 12 observations où la numération des plaquettes a été

pratiquée il existe une thrombocytopénie dans 7 cas, variant de 150.000 (diminution de moitié) à 20.000 et même moins de 20.000 comme dans l'observation N° 19 (Favre-Gilly et Normand).

— Dans 4 observations (N° 1 et 5) le nombre des plaquettes est normal.

— Enfin dans un cas (observation espagnole de Piedra et Vegas) on voit qu'il existe une hyperplaquetose à 576.000.

— Il est certain que dans les cas où existe une thrombocytopénie celle-ci peut en être invoquée à l'origine des hémorragies.

d) Recherche des cellules L.E. dans le sang.

La recherche des cellules L.E. de Hargraves dans le sang a été effectuée chez 11 malades sur 14 dont nous possédons une observation clinique complète. Cette recherche s'est avérée positive dans 10 cas sur 11 et souvent la seule présence de cellules L.E. dans le sang des malades a permis de porter le diagnostic de lupo-érythémato-viscéríte. Chez 2 malades (Obs. N° 5 et 19) il a fallu recourir à plusieurs examens de sang pour arriver à trouver des cellules L.E. typiques, tous les autres examens s'étant révélés négatifs jusqu'alors.

e) Recherche des cellules L.E. dans la moëlle.

Le médullogramme et la recherche dans la moëlle des malades de cellules L.E. typiques n'ont été réalisés que chez 7 des malades.

Le bilan en a été le suivant :

— par 3 fois (Obs. N° 2, 3 et 19) la recherche fut négative ;

— par 4 fois au contraire on a trouvé dans la moëlle des malades des cellules L.E. typiques (Obs. N° 4, 5, 6, et 8). Nous devons noter que dans le cas de Ramot et Singer (Obs. N° 5) il a fallu faire une série de 6 ponctions médullaires au jeune malade pour enfin trouver des cellules L.E. à la 5^e ponction, les 4 précédentes comme d'ailleurs les 4 examens de sang concomittents ayant été négatifs.

Chez la malade de Frick (Obs. N° 4) un premier examen de la moëlle sternale en novembre 1952 avait permis de trouver des cellules L.E. alors qu'un an après, en décembre 1953 celles-ci avaient disparu de la moëlle.

II. — SEROLOGIE ET CHIMIE DES PROTEINES.

a) Réactions d'hémolyse. Test de Coombs.

Le test de Coombs direct et indirect n'est mentionné que dans 10

des observations. Dans 5 cas il est négatif (Obs. N° 3, 4, 5, 8, et 10), dans 5 cas il est positif (Obs. N° 1, 2, 6, 19 et 20). Dans ces deux derniers cas la positivité est toutefois légère d'après les auteurs, mise à part l'observation d'anémie hémolytique de Doni et Cioni où il est très positif.

b) Sérologie syphilitique faussement positive.

Les réactions spécifiques de la syphilis : réactions de Bordet-Wasserman, Kahn, Meinicke, Kolmer, etc... ont été pratiquées chez 7 des 21 malades (Obs. N° 1, 2, 4, 5, 9 et 19). Dans 5 cas la sérologie pour la syphilis est positive. Le malade de Conley et Rathburn (N° 1) a subi même 2 épreuves de Bordet-Wasserman et ceci à 5 années d'intervalle (1942-1947), toutes les deux se sont révélées positives. Chez un autre malade, N° 5 (Ramot et Singer) l'examen a été fait à 3 reprises et les auteurs ont noté une réaction faussement positive. La sérologie syphilitique par les méthodes de Bordet-Wasserman, Kahn, Meinicke chez la malade de Favre-Gilly et Normand (N° 19) était négative et ceci à plusieurs reprises différentes. Enfin réalisée seulement dans un cas (Obs. N° 4) la réaction de Bordet-Wasserman dans le liquide céphalo-rachidien s'est montré négative.

c) Tests hépatiques de flocculation.

Les tests de flocculation hépatiques ont été recherchés dans 13 observations sur 21.

Le test de Hanger encore appelé test à la céphaline cholestérol est le test ayant été le plus communément recherché. Il permet de mettre en évidence une hyperglobulinémie. Il a été positif dans les observations N° 1, 2, 3. Très fortement positif à 4 croix dans les observations N° 7, 8, 9 et 10. Il est par contre négatif dans l'observation N° 20.

Le test de Mac Lagan ou thymol test caractéristique des betaglobulines était négatif dans l'observation N° 4 (Frick). Il était de 12 unités alors que la limite pathologique est de 30 unités.

Le test de Kunkel au sulfate de zinc recherché dans une observation de Frick (N° 4) est égal à 15 unités donc négatif. Il devient pathologique s'il atteint une valeur supérieure à 40 unités.

Le test de Gros ou test de Takata au chlorure mercurique, spécifique de l'hypoalbuminémie est négatif dans l'observation N° 10 (Piedra et Vegas) et dans l'observation de Doni et Cioni (N° 20).

Le test de Wonderly au sulfate de cadmium, spécifique des alpha-globulines est positif à 2 croix dans l'observation N° 10 (Piedra et Vegas) mais il est négatif dans l'observation N° 20. Notons enfin que

Favre-Gilly et Normand signalent dans leur observation des perturbations des tests de floculation hépatiques sans les préciser.

d) *Urée sanguine.*

Nous sommes assez mal renseignés sur le taux de l'urée sanguine mentionné seulement dans 3 observations. Il est normal dans 2 cas sur 3 mais il monte de façon importante à la phase terminale de l'évolution. Dans l'observation N° 19 (Favre-Gilly et Normand) on peut dire que la malade meurt en pleine azotémie.

e) *Protéines sanguines : électrophorèse.*

Le dosage des protéines sanguines par la méthode électrophorétique a été pratiqué dans quelques observations seulement. Dans 4 cas (Obs. N° 3, 6, 19 et 21) le taux des protéines totales est abaissé entre 55 et 39 g/litre. Dans ces 4 cas on note également une diminution des albumines à 26, 25, 22 et 15,7 g. et une augmentation des alpha-2-globulines.

Dans les 4 observations où le taux des protéines totales est précisé celui-ci est à peu près normal et oscille entre 71 et 75 g/l. De plus dans les 2 observations lyonnaises où plusieurs électrophorèses ont été pratiquées on note toujours une hypoalbuminémie associée à une hyperglobulinémie portant dans les 2 cas sur les gammaglobulines et sur les alpha-2-globulines.

Dans l'observation N° 10 que nous devons à Piedra et Vegas l'électrophorèse a montré une augmentation considérable des betaglobulines et faible des gammaglobulines.

Dans l'observation de Doni et Cioni où le taux des protéines totales est également normal, on ne note qu'une hypoalbuminémie sans modifications du taux des différentes globulines.

III. — BILAN DE COAGULATION.

a) *Les signes du lacet et de la ventouse.*

Peu de renseignements nous étant fournis par les observations en ce qui concerne le signe du lacet et le signe de la ventouse, il nous est impossible d'en tirer la moindre des conclusions. Chez le malade de Frick (N° 3) le signe du lacet était positif. Chez quatre au contraire (Obs. N° 1, 10, 19 et 20) il était négatif. De plus le signe de la ventouse mentionné chez la malade de Favre-Gilly et Normand (N° 19) est négatif.

b) *Le temps de saignement.*

Dans les dix observations où le temps de saignement est précisé, il est normal dans 5 cas (N° 1, 5, 10, 20 et 21), dans les autres cas il est allongé : 4 minutes (allongement minime), 10 minutes et même plus de 30 minutes dans les observations N° 8 et 9 (Swift). Dans les autres cas cet examen n'est pas précisé.

c) *Le temps de coagulation.*

Le temps de coagulation qui normalement se situe autour de 10' se trouve considérablement allongé. Les renseignements fournis sont ici beaucoup plus complets et nous permettent d'affirmer que dans la plupart des cas le temps de coagulation est augmenté. En effet dans un seul cas sur 21 (Obs. n° 18) le temps de coagulation est normal et même inférieur à la normale (4' et 7') et dans tous les autres cas on note une augmentation importante (de 20' à 4 heures).

Dans les observations de Lee et Sanders (N° 11 à 17) et celle de Conley et Hartman (N° 2) l'allongement du temps de coagulation est mentionné sans plus de précisions.

Dans les autres cas on note :

— un allongement modéré se situant entre 15 et 30 minutes dans les Obs. N° 4, 5, 6, 7, 20 et 21.

— un allongement plus important et supérieur à 30 minutes dans 5 cas (Obs. N° 1, 3, 8, 9 et 19).

— Enfin, dans un cas seulement on note un temps de coagulation très allongé à 2 et 4 heures (Observation espagnole de Piedra et Vegas).

d) *Rétraction du caillot.*

La rétraction du caillot n'est mentionnée que dans quelques observations.

— Elle est normale dans 5 cas (Obs. N° 3, 8, 10, 20 et 21).

— Au contraire dans 3 cas (Obs. N° 6, 18 et 19), on note une irrétractilité du caillot, ou une très faible rétraction.

Dans les 13 autres cas rien n'est mentionné à ce sujet.

e) *Le temps de Howell.*

Le temps de Howell ou temps de coagulation du plasma recalcifié qui normalement doit être égal à 3' n'est pas signalé dans 4 observations ; mais dans les 17 observations où il a été mesuré il a toujours été trouvé augmenté.

Chez 9 des malades il y a une augmentation du temps de Howell sans qu'on en précise les limites. Chez les autres le temps de Howell varie de 5 à 16'. Dans les deux observations lyonnaises de Thiers et Favre-Gilly et de Favre-Gilly et Normand les divers temps de Howell mesurés au cours de l'évolution de la maladie ont varié de 4' à 6'30'' pour des témoins à 2'30''.

f) *Tolérance à l'héparine in vitro.*

Seules les deux observations lyonnaises et l'observation italienne nous apportent des données sur la tolérance à l'héparine in vitro. Dans l'observation N° 18 (Thiers et Favre-Gilly) le test de tolérance à l'héparine in vitro indique une hypocoagulabilité nette aussi bien le 22 que le 24 mars, c'est-à-dire la veille de la mort de la malade. Enfin dans la dernière observation lyonnaise N° 19 (Favre-Gilly et Normand) le test de tolérance à l'héparine in vitro est également très hypocoagulable, il l'est moins à l'époque de la rémission obtenue par la cortisone. Ce test est assez hypocoagulable dans l'observation de Doni et Cioni.

g) *Thromboélastogramme.*

Seules les deux observations lyonnaises et l'observation italienne nous fournissent des thromboélastogrammes, mais les auteurs italiens se contentent de signaler l'hypocoagulabilité sans préciser son type.

Chez la malade de Thiers et Favre-Gilly (N° 18) deux thromboélastogrammes ont été réalisés les 22 et 24 mars 1958 soit à la veille de la mort de la malade ; celui du 22 mars était relativement peu perturbé, évoquant plutôt une thrombocytopénie, avec allongement léger de r et de k, faible élasticité maxima et irrétractilité. Le 24 mars au contraire le thromboélastogramme est beaucoup plus perturbé avec allongements considérables de r et de k, disproportionnels avec ceux auxquels on est habitué dans les simples thrombocytopénies.

La malade de Favre-Gilly et Normand (N° 19) a été suivie de décembre 1957 à août 1959 et de nombreux thromboélastogrammes ont été pratiqués ; perturbés au début, ils redeviennent normaux en 4 occasions, alors que la malade est sous cortisone.

<i>Date</i>	<i>Nature du thromboélastogramme</i>
5 décembre 1957	Hypocoagulable
30 mai 1958	Hypocoagulable
2 juin 1958	Hypocoagulable
3 juin 1958	Hypocoagulable
5 juin 1958	Nettement hypocoagulable
30 juin 1958	Normal
16 juillet 1958	Normal
25 septembre 1958	Normal
novembre 1958	Normal
6 février 1959	Légèrement hypocoagulable
août 1959	Hypocoagulable

h) Dosage du fibrinogène sanguin

Le dosage du fibrinogène effectué chez 7 malades seulement sur 21 montre des taux strictement normaux aux alentours de 4 ou 5 gr. ; à noter que dans un cas cependant (Obs. N° 18) le taux bien que normal est bas : 2,4 gr.

i) Le temps de thrombine.

Le temps de thrombine n'est rapporté que dans 13 cas sur 21. Il est normal dans 9 observations où l'anticoagulant se comporte comme une antithromboplastine. On ne le trouve allongé que dans 4 observations : un cas de Lee et Sanders et le cas de S. Medal et Lisker où l'anticoagulant se présente comme une antithrombine distincte de l'héparine, et les deux cas lyonnais (Thiers et Favre-Gilly, et Favre-Gilly et Normand) où les temps de thrombine sont respectivement de 12'' et de 13'' pour un témoin à 7'' et où l'anticoagulant a les caractères de l'héparine.

On voit donc que le temps de thrombine peut être normal ou allongé suivant le mode d'action de l'anticoagulant.

j) Le temps de Quick.

Le temps de Quick ou temps de coagulation du plasma oxalaté recalcifié, en présence d'un excès de thromboplastine, exprime l'activité prothrombinique globale. Il a été mesuré dans les 21 observations et trouvé normal dans 5 cas sur 21. Les 5 cas où le temps de Quick était normal sont : celui de Piedra et Vegas (N° 10) où l'anticoagulant apparaît comme un antithromboplastinogène, celui de Meacham et Weisburger (N° 7) où l'anticoagulant n'était antithromboplastine que vis-à-vis de la cervelle humaine et ne l'était pas vis-à-vis de la cervelle de lapin, les deux cas de Thiers et Favre-Gilly (N° 18)

et de Favre-Gilly et Normand (N° 19) où il s'agissait d'une antithrombine du type de l'héparine, et celui de Doni et Cioni où le type de l'anticoagulant est mal précisé.

Dans les 16 autres cas le temps de Quick était allongé, soit modérément (N° 3, 4, 5 et 6), soit de façon importante (N° 1, 2, 8, 9, 11 à 17, et 21). Dans 14 de ces 16 cas l'allongement du temps de Quick signait la présence d'une antithromboplastine, dans deux cas il répondait à une antithrombine (Lee et Sanders, S. Medal et Lisker).

k) *Les dosages différentiels.*

Les dosages différentiels de la prothrombine et de ses cofacteurs (proconvertine et proaccélélerine) ont été réalisés seulement dans 5 observations sur 21. Ils ont donné des taux normaux dans les observations de Piedra et Vegas (N° 10), de Thiers et Favre-Gilly (N° 18) et de Favre-Gilly et Normand (N° 19) comme on pouvait s'y attendre avec des temps de Quick normaux. Ils ont également donné des taux normaux dans les cas de Conley et Hartman (N° 2) et de Ramot et Singer (N° 5), ce qui peut paraître plus paradoxal étant donné l'allongement du temps de Quick.

l) *Consommation de prothrombine.*

La consommation de prothrombine dans le sérum est indiquée dans 15 cas sur 21. Elle s'est montrée normale dans 7 cas, dont 5 cas de Lee et Sanders, le cas de Ramot et Singer (N° 5) et celui de Doni et Cioni (N° 20) où l'anticoagulant se comportait comme une antithromboplastine. Elle était insuffisante ou très ralentie dans 8 cas (N° 2, 3, 4, 10, 18, 19 et deux des cas de Lee et Sanders). Tous les types d'anticoagulant se rencontrent dans les cas où la consommation de prothrombine est troublée : antithromboplastinogène (Lee et Sanders), antithromboplastine (2, 3, 4 et 10), antithrombine (18 et 19).

m) *Génération de la thromboplastine.*

Le test de génération de la thromboplastine selon Biggs et Douglas n'a été effectué que dans 8 observations (3 cas de Lee et Sanders, le cas de Ramot et Singer, celui de Bonnin, Cohen et Hicks, celui de Medal et Lisker et les 2 cas lyonnais de Thiers et Favre-Gilly, et de Favre-Gilly et Normand).

La génération de la thromboplastine s'effectuait normalement dans 2 des cas de Lee et Sanders, dans celui de Bonnin où l'anticoagulant était une antithromboplastine, de même que dans les 2 cas de Thiers et Favre-Gilly et de Favre-Gilly et Normand, et dans celui de S. Medal et Lisker où il s'agissait d'une antithrombine. Seul l'anti-

thromboplastinogène dans un des cas de Lee et Sanders perturbait la génération de la thromboplastine.

Si l'on étudie la génération de la thromboplastine d'un plasma témoin en utilisant comme substrat le plasma du malade, comme cela a été fait dans 3 cas (Ramot, Bonnin, Favre-Gilly), on s'aperçoit que le test est perturbé dans les 2 cas de Ramot et Bonnin où il s'agit d'une antithromboplastine alors qu'il est normal dans le cas de Favre-Gilly où l'on est en présence d'une antithrombine du type de l'héparine.

n) *Génération de la thrombine.*

Le test de génération de la thrombine selon Pitney et Dacie a été pratiqué chez quelques-uns des malades observés par Lee et Sanders : il s'est montré généralement perturbé, avec insuffisance de formation de la thrombine chez les sujets qui présentaient une antithromboplastine.

IV. — MISE EN EVIDENCE DE L'ANTICOAGULANT.

L'anticoagulant peut être mis en évidence par trois procédés. La méthode des mélanges de sangs ou de plasmas permet de faire ressortir le manque de correction in vitro du sang ou du plasma du malade par un sang normal ou un plasma malade. La méthode de coagulation-dilution donne pour le plasma anticoagulant une courbe assez différente de celle du plasma normal. L'absence de correction in vivo par une certaine quantité de plasma transfusé permet également de soupçonner la présence de l'anticoagulant.

a) *Les mélanges de sangs ou de plasmas à différentes proportions.*

Les mélanges de sang du malade et d'un sang témoin ont été réalisés par Swift dans ses deux observations. Ils lui ont permis d'affirmer la présence de l'anticoagulant en montrant que 1/5 de sang du malade mélangé à 4/5 de sang normal suffisait à faire passer le temps de coagulation de 7' à 27' dans le premier cas, de 14' à 43' dans le second cas. Cet auteur s'est contenté de mesurer les temps de coagulation dans une série de 6 tubes contenant le premier le sang normal, le dernier le sang du malade et les 4 tubes intermédiaires une série des mélanges à 1/5, 2/5, 3/5, et 4/5. Cette technique des mélanges de sangs, assez démonstrative, paraît n'avoir été utilisée que par ces auteurs ; elle est assez difficile à exécuter avec précision, parce qu'elle nécessite que l'on s'assure d'abord des groupes sanguins du malade et du témoin afin de n'effectuer que des mélanges de sang compatibles ; puis que deux opérateurs prélèvent en même temps l'un

le sang du malade, l'autre le sang du témoin, et qu'ils effectuent le plus tôt possible les mélanges de sang à différentes proportions dans une série de 6 ou de 11 tubes.

L'adjonction de quantités croissantes de plasma ou de sérum du malade à des quantités fixes de sang qu'on vient de prélever à un témoin, a été plus souvent pratiquée. Cette technique a été décrite en particulier par Conley et Hartmann qui ajoutent des quantités progressives de plasma citraté siliconé déplaquetté à des quantités fixes de sang du témoin et constatent en un cas que le temps de coagulation passe déjà de 13' à 20' si l'on ajoute 1 vol. de plasma du malade à 99 vol. de sang témoin. De même Ramot et Singer ont montré que 1 vol. du plasma de leur malade suffisait à allonger le temps de coagulation de 4 vol. de sang témoin, et Piedra et Vegas que 1 vol. du plasma de leur malade allongeait 20 vol. de sang témoin. De tels mélanges ont également permis à Lee et Sanders de montrer l'effet anticoagulant du plasma ou du sérum de leurs 7 malades. Cette technique est déjà plus facile à réaliser parce qu'elle n'exige qu'un opérateur, qui après avoir préparé le plasma ou le sérum de la malade, prélève le sang témoin et le répartit dans différents tubes contenant déjà des doses progressives de plasma ou de sérum du malade. Mais cette technique a aussi l'inconvénient d'exiger les épreuves de compatibilité de groupes sanguins.

La méthode des mélanges de plasma du malade et du témoin, est la plus praticable à notre avis. Elle a été réalisée par Frick, par Sanchez Médal et surtout par les auteurs lyonnais. Favre-Gilly et Thouverez ont codifié cette technique de mélanges de plasmas oxalatés réalisés au 1/10, 3/10, 5/10, 7/10 et 9/10 ; cette technique exige une série de 6 tubes. Ces auteurs ont pu ainsi constater chez la malade N° 19 que 1/10 de plasma du malade suffisait à allonger le temps de Howell de 9/10 de plasma témoin, de 2'20" à 4'. Chez la malade N° 18 où l'effet anticoagulant n'est pas évident, il n'apparaît que lorsque la mesure du temps de Howell est faite après une heure d'incubation des mélanges de plasmas à 37°. On peut également lorsque l'anticoagulant est une antithrombine, le mettre en évidence par la mesure des temps de thrombine des mélanges de plasmas comme l'ont fait Favre-Gilly et Thouverez.

b) *La méthode de coagulation-dilution* de Tocantins, modifiée par Fiehrer a été utilisée en un cas par Favre-Gilly et Thouverez. On sait que cette technique consiste à mesurer successivement le temps de Howell d'un plasma puis du même plasma dilué au 1/2, au 1/4, au 1/8, etc... Normalement les temps de Howell s'allongent dès qu'on dilue. Lorsqu'il existe un anticoagulant circulant, le temps de Howell se raccourcit d'abord pour les premières dilutions, par suite de la dilution de l'anticoagulant, puis ce n'est qu'à partir de dilutions de l'ordre

du 1/8 ou du 1/16 qu'on le voit à nouveau s'allonger par suite de la dilution des facteurs plasmatiques.

c) *Le défaut de correction in vivo par les transfusions de sang ou de plasma.*

La plupart des auteurs ont remarqué que le trouble de la coagulation n'était pas corrigé par la transfusion de sang ou de plasma antihémophilique. Le temps de Howell, en particulier, reste aussi allongé après qu'avant la transfusion comme ont pu le constater les auteurs lyonnais.

V. — *MODE D'ACTION ET PROPRIETES DE L'ANTICOAGULANT.*

Par leur mode d'action nous distinguerons 3 types d'anticoagulants qui ont pu être décrits au cours du lupus érythémateux. Seule l'observation de Doni et Cioni ne permet pas de définir absolument l'anticoagulant, que les auteurs supposent être une antithromboplastine. Dans les 20 autres observations le mode d'action de l'anticoagulant est bien précisé : c'est exceptionnellement un antithromboplastinogène (2 cas sur 20), c'est le plus souvent une antithromboplastine (14 sur 20) mais ce peut être aussi une antithrombine (4 cas sur 20).

a) *Antithromboplastinogène.*

Si l'antithromboplastinogène est en pathologie humaine le type le plus fréquent d'anticoagulant circulant rencontré, puisqu'il est en particulier l'anticoagulant des hémophiles polytransfusés, il est au contraire le type d'anticoagulant exceptionnel au cours du lupus érythémateux. On sait que cet anticoagulant, bien décrit par Favre-Gilly et Thouverez dans la thèse de Madame Tourniaire Lamicq, allonge à la fois le temps de coagulation et le temps de Howell, mais n'allonge ni le temps de Quick, ni le temps de thrombine. Il retarde la consommation de la prothrombine et la génération de la thromboplastine, le test sérique et le test plasmatique étant l'un et l'autre perturbés. A la lecture des observations il semble bien que ce soit cet anticoagulant que Piedra et Vegas aient observé dans leur cas, et Lee et Sanders, dans un de leur 7 cas. Cet anticoagulant paraît non dialysable et thermostable. Les auteurs n'ont pas pu préciser s'il inhibait plus spécialement le facteur antihémophilique A ou le facteur antihémophilique B.

b) *Antithromboplastine.*

Moins fréquent que l'antithromboplastinogène dans la série des

diathèses hémorragiques par anticoagulant, c'est au contraire le type le plus fréquent dans le lupus érythémateux (14 cas sur 20). On le retrouve en effet décrit par Conley et Hartmann (1 et 2), par Frick (3 et 4), par Ramot et Singer (5), par Bonnin, Cohen et Hicks (6), par Meacham (7), par Swift (8 et 9) et par Lee et Sanders dans 5 de leurs observations. En règle générale cet anticoagulant est reconnaissable au fait qu'il allonge non seulement le temps de coagulation et le temps de Howell, mais aussi le temps de Quick, alors qu'il n'allonge pas le temps de thrombine. C'est ainsi qu'il se présente dans 13 de ces 14 cas. Certains auteurs ont même pu vérifier que si le temps de Quick n'était parfois allongé modérément par la présence de cet anticoagulant, il l'était démesurément, dès que l'on diluait la thromboplastine pour la mesure du temps de Quick. Certains auteurs ont pu également prouver l'effet inhibiteur en faisant incuber de la thromboplastine avec le plasma du malade à 37° et en montrant la perte d'activité progressive de cette thromboplastine. Dans un seul cas, celui de Piedra et Vegas, le temps de Quick était normal si l'on utilisait comme thromboplastine de l'extrait acétonique de cervelle de lapin, mais il devenait très allongé si l'on recourait à l'extrait de cervelle humaine comme thromboplastine. Les auteurs concluent à la présence d'une antithromboplastine un peu différente des précédentes, inhibant la thromboplastine humaine et non la thromboplastine de lapin. Dans tous les cas où l'on a cherché à préciser ses propriétés (1 à 6, 10) cet anticoagulant s'est montré non dialysable et thermostable (résistant même à 30' de chauffage à 70° dans l'observation N° 3).

c) *Antithrombine.*

On sait qu'une antithrombine allonge non seulement le temps de coagulation le temps de Howell et le temps de Quick, mais aussi le temps de thrombine. C'est cet allongement du temps de thrombine qui permet de définir l'anticoagulant comme une antithrombine dans 4 cas (1 cas de Lee et Sanders, le cas de Thiers et Favre-Gilly, celui de Favre-Gilly et Normand et celui de Sanchez Médal et Lisker). Mais l'épreuve de correction du temps de thrombine par des doses progressives de sulfate de protamine a permis de distinguer deux sortes d'antithrombine suivant les cas.

Dans les deux cas des auteurs Lyonnais (18 et 19) l'antithrombine a les mêmes propriétés que l'héparine, en ce sens qu'elle peut être neutralisée par le sulfate de protamine qui, à doses adéquates, peut corriger in vitro le temps de thrombine, et le ramener à sa valeur normale. Cet anticoagulant analogue à l'héparine est non dialysable mais thermolabile et adsorbable par le sulfate de baryum.

A l'opposé l'anticoagulant décrit par Lee et Sanders et par Sanchez Medal et Lisker, n'est pas neutralisable par le sulfate de protamine, et

s'il n'est pas dialysable, il est thermostable (Sanchez Médal et Lisker). L'anticoagulant dans ces derniers cas paraît le même que celui décrit par Loeliger et Hers sous le nom d'antithrombine V, différente de l'héparine.

VI. — *ORIGINE DE L'ANTICOAGULANT CIRCULANT. SON SUBSTRAT PROTEINIQUE. SES RAPPORTS AVEC LES ANTICORPS.*

Un certain nombre d'auteurs ont cherché à localiser le substrat protéinique de ces anticoagulants. Ces anticoagulants paraissent bien tous de nature protéinique.

Ils ne sont pas dialysables (1, 2, 3, 4, 5, 6, 18, 19 et 21). Ils sont thermostables le plus souvent (1 à 5, 10, 21), ils le sont dans les cas où il s'agit d'un antithromboplastinogène, d'une antithromboplastine ou d'une antithrombine : on le retrouve alors dans le plasma chauffé 10' à 60°. Il n'en est pas de même dans les 2 observations des auteurs lyonnais où l'antithrombine du type de l'héparine n'était pas retrouvée dans un plasma chauffé 10' à 56".

— *L'adsorption par le sulfate de baryum* n'a retenu l'anticoagulant que dans les deux cas lyonnais où il s'agissait d'une antithrombine de type de l'héparine. Dans les observations 1, 2, 3, 4 où l'anticoagulant est une antithromboplastine on le retrouve au contraire dans le plasma sulfaté.

— *Des tentatives de précipitation par dialyse* dans l'eau distillée (10, 19 et 21) ont montré que l'anticoagulant dans ces 3 observations n'était pas une euglobuline, mais une pseudoglobuline.

— *Des précipitations fractionnées par le sulfate d'ammonium* ont été effectuées par plusieurs auteurs.

Tandis que Conley et Hartmann (1 et 2) et Sanchez Médal et Lisker (21) n'ont pas pu le précipiter par le sulfate d'ammonium entre 20 % et 50 % de saturation, Ramot et Singer l'ont au contraire précipité par le sulfate d'ammonium entre 25 % et 33 % de saturation, et Piedra et Vegas par le sulfate d'ammonium à 19 % de saturation.

— *Des précipitations fractionnées par les phosphates mono et dipotassiques* ont été effectuées par Creyssel dans le cas de Favre-Gilly et Normand. L'anticoagulant a pu être précipité par les phosphates mono et dipotassiques à 40 % et à 50 % de saturation.

— *Des séparations électrophorétiques* n'ont été effectuées qu'en 2 cas, celui de Piedra et Vegas (13) et celui de Favre-Gilly et Normand (19).

Elles ont localisé l'anticoagulant dans la bande correspondant aux gammaglobulines. (La technique consiste à découper les bandes de papier après 12 heures d'électrophorèse, et à faire tremper chaque bandé de papier dans un tube de plasma normal dont on mesure le temps de Howell, ou le temps de thrombine, avant et après l'incubation avec la bande de papier : le tube dont le temps de Howell se trouve allongé indique que l'anticoagulant se trouve dans la bande correspondante).

Ainsi dans les rares cas où l'on a vraiment pu localiser l'anticoagulant c'est dans les gammaglobulines qu'on l'a retrouvé. Ceci amène à penser que cet anticoagulant pourrait être un anticorps, dans cette affection auto-immunitaire, où l'aspect typique de la cellule L.E. est lui-même le reflet de la présence d'un anticorps (phénomène de Hazerick).

Comme on retrouve fréquemment dans cette affection d'autres anticorps, comme ceux qui sont responsables des sérologies faussement positives, on peut se demander d'autant plus si l'anticoagulant n'est pas lui aussi un anticorps. Toutefois, son identité avec l'anticorps responsable de la cellule L.E. n'a pas pu être démontrée, pas plus que son identité avec l'anticorps qui est la cause des sérologies faussement positives.

CHAPITRE IV

APPLICATION AU DIAGNOSTIC, AU PRONOSTIC ET AU TRAITEMENT

D'après ces 21 observations, il nous paraît possible de tirer quelques conclusions pratiques sur le diagnostic, le pronostic et le traitement des lupoérythématoviscérites compliquées d'anticoagulant circulant.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic peut se poser dans deux conditions différentes :

— ou bien, et c'est le cas le plus fréquent, on se trouve en présence d'une affection qui évolue depuis plusieurs mois ou plusieurs années sous le masque clinique d'une collagénose, et pour laquelle le diagnostic de lupus érythémateux a déjà été évoqué, ou même vérifié cytologiquement, et c'est à l'occasion de complications hémorragiques, ou même au cours d'un examen systématique qu'est découvert l'anticoagulant circulant ;

— ou bien on est en présence d'une diathèse hémorragique qui paraît rarement acquise chez un adulte, et c'est alors que la mise en évidence d'un anticoagulant, surtout s'il s'agit d'une antithromboplastine, doit faire rechercher par tous les moyens la présence de cellules L.E. dans le sang ou dans la moelle osseuse.

Diagnostic positif

Dans les deux cas le diagnostic positif doit comporter l'affirmation du lupus érythémateux, et celle de l'anticoagulant circulant.

Le lupus érythémateux peut le plus souvent être évoqué cliniquement. C'est le syndrome cutané qui est le plus évocateur, surtout lorsqu'apparaît une éruption érythémateuse sur les ailes du nez ou les joues, ou à la paume des mains ces ecchymoses désignées du nom de « whited centred petechies ». Lorsque manquent les mani-

festations cutanées, le diagnostic de lupoérythématoviscérite est plus difficile à poser : toutefois on pourra y penser en présence d'une affection subaiguë à poussées successives associant, par exemple, des arthralgies à une néphropathie. L'apparition de signes cardiaques, faisant penser à une endocardite infectieuse, mais avec hémoculture négative, ou à une péricardite peut être également évocatrice. Même une anémie hémolytique, un purpura thrombocytopénique, une sérologie syphilitique faussement positive ou des tests de floculation hépatiques assez positifs peuvent aiguiller vers le diagnostic de lupus.

En réalité, seule a une valeur certaine la cytologie sanguine ou médullaire, menant à la découverte de cellules L.E. de Hargraves, avec leur inclusion nucléaire homogène phagocytée par un polynucléaire dont le noyau est refoulé à la périphérie. A côté de cet aspect typique on peut voir aussi des polynucléaires groupés en rosette autour d'une masse nucléaire isolée. Le plus souvent, cet aspect n'apparaît pas sur une lame de sang ordinaire, mais sur l'étalement d'un sang qui aura été au préalable exprimé d'un caillot. Enfin, le plasma hépariné d'un malade peut faire apparaître des cellules L.E. sur un sang normal (phénomène de Hazerick).

Si les recherches cytologiques répétées sont demeurées négatives on saura en certains cas réserver le diagnostic, sans oser pour autant proposer que *post mortem* sur la constatation de *corps de Gross et de nécrose fibrinoïde du tissu conjonctif*, au niveau d'organes comme le rein en particulier.

La présence de l'anticoagulant circulant ne peut, elle aussi, qu'être évoquée cliniquement. Elle se signale le plus souvent par des complications hémorragiques : purpura, ecchymoses, hématomes, hémorragies de toute nature. Mais il se peut que ces hémorragies ne soient que la conséquence de l'abaissement du nombre des plaquettes sans indiquer l'existence d'un anticoagulant. A l'inverse il est des lupoérythématoviscérites non hémorragiques où un examen systématique de la coagulation permet de découvrir un anticoagulant (plusieurs cas de Lee et Sanders en particulier).

En règle générale l'anticoagulant allonge le temps de coagulation du sang complet et celui du plasma oxalaté ou temps de Howell. On constate également une hypocoagulabilité globale au test de tolérance à l'héparine in vitro et au thromboélastogramme.

— *Lorsque l'anticoagulant est une antithromboplastine (cas le plus fréquent dans le lupus érythémateux), il allonge le temps de Quick sans allonger le temps de thrombine.*

— *Lorsqu'il est un antithromboplastinogène (cas le plus rare) il n'allonge ni le temps de Quick ni le temps de thrombine.*

— *Lorsqu'il s'agit d'une antithrombine*, il allonge plus ou moins le temps de Quick, mais il allonge surtout le temps de thrombine. On peut alors chercher à corriger cet allongement du temps de thrombine par adjonction de protamine in vitro et savoir si l'anticoagulant est du type de l'héparine (neutralisable par la protamine) ou d'un type distinct de l'héparine. Dans tous les cas la preuve de l'anticoagulant doit être donnée par l'étude des temps de Howell des mélanges de plasma du malade et d'un plasma témoin à différentes proportions.

Des séparations par précipitation saline, dialyse ou électrophorèse peuvent ensuite permettre de localiser l'anticoagulant dans la gamme des protéines.

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel dépend de l'antériorité clinique de la lupoérythématoviscérite ou des complications hémorragiques.

Lorsqu'on est en présence d'un malade qui, 2 à 3 ans après le début d'un lupus érythémateux, qu'on vient de diagnostiquer, fait des complications hémorragiques on ne peut guère que discuter une thrombocytopénie ou un anticoagulant circulant, en sachant que ces deux manifestations hématologiques peuvent s'intriquer.

Lorsque les complications hémorragiques inaugurent la scène clinique, ou succèdent à des manifestations mal étiquetées cliniquement, on peut alors par une série d'examen de laboratoire conclure à une diathèse hémorragique par anticoagulant sans savoir si l'on est en présence ou non d'un lupus érythémateux.

Chez un homme jeune on saura d'abord s'assurer par le contexte qu'il ne s'agit pas d'une *hémophilie familiale* secondairement compliquée d'anticoagulant.

Chez une jeune femme aux antécédents obstétricaux récents on saura que, par des mécanismes immunitaires qui nous échappent un peu, des accouchements répétés peuvent être invoqués à l'origine d'un anticoagulant circulant : ceci n'est d'ailleurs pas pour exclure le diagnostic de lupus érythémateux, puisqu'une collagénose et plus précisément un lupus peut se développer à la suite d'accouchements répétés, comme Frick a pu l'observer en un cas, avec confirmation anatomique post mortem.

Dans la recherche des étiologies de ces anticoagulants circulants, on tations articulaires, à du *rhumatisme articulaire aigu* ou à une *polyarthrite chronique évolutive*, comme ce fut le cas du malade suivi à Lyon depuis 3 ans par MM. P. Ravault, Favre-Gilly et Thouverez.

Mais il reste un lot de malades chez lesquels des antécédents articulaires subaigus et récents, n'emportent la conviction ni de maladie de Bouillaud, pas plus que de polyarthrite chronique évolutive, et chez lesquels l'association de néphropathie ou d'autres manifestations viscérales à leurs arthralgies évoque une collagénose et en particulier un lupus érythémateux. Nous pensons en particulier à plusieurs observations que nous avons dépouillées où beaucoup d'éléments évoquent cliniquement le lupus érythémateux, mais où les auteurs n'ont pu mettre en évidence de cellules L.E. Tel est le cas de cette malade de Barkhan qui avait depuis plusieurs années des douleurs rhumatismales, qui fit un frottement péricardique, un petit épanchement pleural, puis des ménorragies et du purpura, et qui avait une thrombocytopénie et un anticoagulant du type antithromboplastinogène. Tel est aussi le cas de cette malade de Nilsson et de Wenckert, et des deux malades de Laurell et Nilsson qui présentaient des hémorragies à la suite de manifestations rhumatismales, et qui avaient une hyperglobulinémie, une sérologie faussement positive et un anticoagulant du type antithromboplastine. Le malade de Mueller et Ratnoff avait une endocardite infectieuse à hémoculture négative, n'était-il pas atteint de lupus érythémateux ? Enfin la malade d'Alagille, Crosnier et Soulier avait des arthralgies, une forte température, des éruptions érythémateuses et ecchymotiques à la paume des mains et à la plante des pieds et une albuminurie quand on lui découvrit une antithromboplastine. Cette affection rhumatismale et cutanée complexe ressemble étrangement à un lupus érythémateux, mais il manque au diagnostic la constatation de cellules L.E. dans le sang ou dans la moëlle, si bien que nous n'avons pas osé faire état de cette observation dans notre étude sur les complications hémorragiques du lupus érythémateux. Ces observations de confrères prouvent les difficultés que l'on peut rencontrer pour distinguer le lupus érythémateux de ce qui n'en est pas, à l'origine d'un anticoagulant circulant découvert au cours d'une diathèse hémorragique acquise.

PRONOSTIC

Le pronostic est difficile à établir sur un nombre aussi restreint d'observations. Néanmoins il apparaît comme très sombre. On sait en effet le pronostic très sombre qui s'attache à la découverte du lupus érythémateux, presque toujours mortel, malgré les longues rémissions que peut apporter actuellement la cortisone ou ses dérivés. L'apparition d'anticoagulant ne fait qu'assombrir ce pronostic en ajoutant aux différents risques d'atteintes viscérales graves celui des hémorragies mortelles. Toutefois il est curieux de noter que dans les cinq cas où l'évolution mortelle est précisée, la mort ne paraît être due à des hémorragies que dans l'observation de Thiers et Favre-

Gilly. Dans les quatre autres observations, l'issue fatale s'est produite à une période où le malade ne faisait pas d'hémorragies, comme si la cortisone, offrant une rémission durable, empêchait le malade de mourir d'hémorragie mais ne l'empêchait pas de faire d'autres complications viscérales, une néphrite azotémique en particulier dans le cas bien suivi de Favre-Gilly et Normand.

TRAITEMENT

Le traitement le plus indiqué en de tels cas est certainement le recours à la *Cortisone* ou à ses *dérivés*, à des doses de 50 à 200 mgrs de Cortisone ou de 20 à 50 mgrs de Deltacortisone, suivant les cas. Ces doses sont susceptibles d'être modifiées d'un moment à l'autre, augmentées au moment de poussées, diminuées au moment des rémissions. La Cortisone permet certainement d'enrayer, au moins un certain temps, les poussées évolutives du lupus érythémateux. On la voit à plusieurs reprises faire rétrocéder dans l'observation de Favre-Gilly et Normand des poussées articulaires, un épanchement pleural et une péricardite ; elle agit de façon aussi spectaculaire dans plusieurs autres observations entraînant des rémissions de l'ordre de plusieurs mois. Elle paraît agir remarquablement sur la tendance hémorragique : la malade de Favre-Gilly et Normand n'a plus refait de ménorragies ni de purpura sous Cortisone. L'anticoagulant lui-même paraît influencé par la Cortisone : il avait presque disparu lors des derniers examens de sang pratiqués à cette même malade. Mais la Cortisone a besoin pour agir d'un délai d'action qui peut être de plusieurs semaines : appliquée pour la première fois en pleine poussée aiguë de lupus elle n'évite pas toujours la mort : c'est ainsi que la malade de Thiers et Favre-Gilly est morte d'hémorragie cérébroméningée 3 jours après l'instauration de la Cortisone. Enfin la Cortisone n'apporte que des rémissions plus ou moins longues, elle n'évite pas indéfiniment les rechutes ; il est même possible qu'elle favorise certaines complications comme la néphrite azotémique qui a causé la mort de la malade de Favre-Gilly et Normand. ⁴⁹⁷

A côté de la Cortisone, la *transfusion de sang complet* peut avoir son utilité, à titre de transfusion de remplacement, si les hémorragies amenées par la présence de l'anticoagulant sont assez abondantes pour entraîner un état d'anémie aiguë. Le plasma est à éviter car il ne peut corriger le trouble occasionné par un anticoagulant et risque même de provoquer par réaction une augmentation du taux de l'anticoagulant. C'est pourquoi, dans le but d'une transfusion de remplacement la transfusion globulaire peut même être préférée à la transfusion de sang complet.

CONCLUSIONS

A propos de deux observations lyonnaises rapportées l'une par MM. H. Thiers, J. Favre-Gilly, J. Fayolle, D. Colomb, A. Chassard et J.-P. Thouverez, l'autre par MM. J. Favre-Gilly, J. Normand, A. Guillot, J.-P. Thouverez, A. Gonin et R. Froment, nous avons pu retrouver dans la littérature 19 autres observations où un anticoagulant spontané a été découvert dans le sang de sujets atteints de lupus érythémateux.

— L'étude clinique de ces 21 observations nous a permis de constater qu'il s'agissait le plus souvent, mais non toujours de formes hémorragiques de lupoérythématoviscérités, atteignant en général les adultes et frappant également les deux sexes. Les hémorragies peuvent marquer le début mais le plus souvent elles surviennent comme des complications tardives, entraînant la mort.

— L'étude hématologique montre qu'on trouve souvent une anémie post hémorragique ou aplastique et plus rarement hémolytique avec test de Coombs positif. La thrombocytopénie est fréquente et susceptible d'expliquer aussi les hémorragies. Les sérologies syphilitiques faussement positives et les tests de floculation hépatiques positifs sont fréquents dans ces cas de lupus érythémateux et dénotent des perturbations des protéines qui se résument le plus souvent à des augmentations des gammaglobulines et plus accessoirement des alpha 2 ou des beta globulines.

— Le bilan de coagulation de ces malades est surtout caractérisé par l'allongement du temps de coagulation et du temps de Howell, avec hypocoagulabilité du test de tolérance à l'héparine in vitro et du thromboélastogramme. La présence de l'anticoagulant est prouvée par des mélanges de plasma du malade et d'un plasma normal à différentes proportions, et l'allongement du temps de Howell de ces mélanges.

— Le type de l'anticoagulant est variable suivant les cas. C'est un anticoagulant du type antithromboplastine qu'on rencontre le plus souvent dans le lupus érythémateux : il allonge le temps de Quick, mais non le temps de thrombine. Cependant on peut voir, avec une

fréquence un peu moindre un anticoagulant de type antithrombine, allongeant le temps de thrombine. Cette antithrombine a les caractères de l'héparine dans les 2 observations lyonnaises, elle en est distincte dans 2 autres observations. Un cas d'antithromboplastinogène est également rapporté.

— La localisation de l'anticoagulant dans les gammaglobulines dans certains cas, la coïncidence avec des tests de Coombs positifs dans d'autres, ou des sérologies faussement positives, le coexistence avec le phénomène de Hazerick, font penser que l'anticoagulant se comporte peut-être comme un anticorps, dans une affection immuno-hématologique.

— Pratiquement le diagnostic peut se poser de deux façons : découverte d'un anticoagulant au cours d'un lupus érythémateux connu ou découverte de cellules L.E. au cours d'une diathèse hémorragique acquise.

Le pronostic paraît toujours sombre, d'autant que ces cas sont en général rebelles aux transfusions sanguines, mais les produits cortisoniques permettent le plus souvent d'obtenir une amélioration clinique et parfois même une rémission hématologique.

Vu : Le Doyen
H. HERMANN.

Le Président de la Thèse :
H. THIERS

Vu et permis d'imprimer,
LYON, le 8 Janvier 1960

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,
André ALLIX

BIBLIOGRAPHIE

- ALAGILLE (D.), CROSNIER (J.) et SOULIER (J.-P.). — Anticoagulant circulant à activité antithromboplastique. *Rev. Franç. Etud. Clin. et Biol.*, 1956, 1, 3, 85.
- BARKHAN (P.). — Observations on a coagulation defect characterized by thrombocytopenia with a circulating anticoagulant. *Journ. Med. Sci.*, 1952, 17, 87.
- BERMAN (L.), AXELROD (A.R.), GOODMAN (H.L.), and McLAUGHRY (R.I.). — So-called « lupus erythematosus inclusion phenomenon » of bone marrow and blood. *Am. J. Clin. Path.*, 1950, 20, 403.
- BONNIN (J.A.), COHEN (A.K.) and HICKS (N.D.). — Coagulation defect in a case of systemic lupus erythematosus with thrombocytopenia. *Brit. Journ. of Haematol.*, 1956, 2, 168.
- COBURN (A.F.) and MOORE (D.H.). — The plasma proteins in disseminated lupus erythematosus. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1953, 73, 196.
- COHEN (A.K.). — Disseminated lupus erythematosus : a clinico-pathological review of seven cases. *Austral. Ann. Med.*, 1954, 3, 64.
- CONLEY (C.L.) and HARTMANN (R.C.). — A hemorrhagic disorder caused by circulating anticoagulant in patients with disseminated lupus erythematosus. *Journ. Clin. Investig.*, 1952, 31, 621.
- CONLEY (C.L.), HARTMANN (R.C.) and MORSE (W.). — Circulating anticoagulants : a technique for their detection and clinical studies. *Bull. Johns Hopkins Hospital*, 1949, 84, 3, 255.
- CONLEY (C.L.), RATHBURN (A.K.), MORSE (N.I.) and ROBINSON (J.E.). — Circulating anticoagulant as a cause of hemorrhagic diathesis in man. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1948, 83, 288.
- DONI (A.) et CIONI (P.). — Una rara associazione di anémia émolitica e di anticoaguline anomala in circolo, in un caso di lupus eritematoso acuto disseminato. *Bolletino della Societa Italiana di Ematologia*, E.M.E.S., Roma, 1958, 6, 82.
- DUBOIS (E.L.). — Systemic lupus erythematosus. *Med. Clin. N. Amer.*, 1952, 36, 1111.
- DUBOIS (E.L.). — Simplified method for the L.E. cell test. *Arch. Int. Med.*, 1953, 92, 168.
- FAYRE-GILLY (J.), NORMAND (J.), GUILLOT (A.), THOUVEREZ (J.-P.), GONIN

- (A.) et FROMENT (R.). — Diathèse hémorragique par héparinémie avec thrombocytopénie au cours d'une lupoérythématoviscérite. *Lyon Médical*, 1958, t. II, p. 981.
- FAVRE-GILLY (J.) et THOUVEREZ (J.-P.). — Les diathèses hémorragiques par anticoagulant du type de l'héparine. A propos de 3 observations. Septième Congrès de la Société Internationale d'Hématologie. Rome, 1958. Communication n° 396, p. 110.
- FAVRE-GILLY (J.), THOUVEREZ (J.-P.) et CREYSSEL (R.). — Essais d'isolement de certains anticoagulants spontanés par fractionnement des protéines plasmatiques. Septième Congrès de la Société Internationale de Transfusion Sanguine. Rome, 1958. Communication n° 222, p. 189. Proceeding of the Seventh Congress of the International Society of Blood Transfusion. Hollander Edit. Basel, 1959, p. 775.
- FAVRE-GILLY (J.), THOUVEREZ (J.-P.) et TEILLARD (J.). — Les diathèses hémorragiques par anticoagulant du type antithrombine. L'héparinémie spontanée. G. Doin, édit., Paris, 1958.
- FAVRE-GILLY (J.), THOUVEREZ (J.-P.), TOURNIAIRE-LAMICQ (M.). — Les pseudo-hémophilies par anticoagulant du type antithromboplastine ou antithromboplastinogène. Camugli, édit., Lyon, 1953.
- FAVRE-GILLY (J.), THOUVEREZ (J.-P.) et MINE TOURNIAIRE-LAMICQ (M.). — Les diathèses hémorragiques par anticoagulant inhibant la formation ou l'action de la thromboplastine. *Le Sang*, 1958, 29, 517.
- FRICK (P.G.). — Acquired circulating anticoagulants in systemic collagen disease. *Blood*, 1955, 10, 691.
- GUEFT (B.) and LAUFER (A.). — Further cytochemical studies in systemic lupus erythematosus. *Arch. Path.*, 1954, 57, 201.
- HAZERICK (J.R.), LEWIS (L.A.) and BORTZ (D.W.). — Blood factor in acute disseminated lupus erythematosus. Determination of gamma globulin as specific plasma fraction. *Am. J. M. Sc.*, 1950, 219, 660.
- LAPORTE (A.), JACQUOT (A.), LISSAC (J.) et DAYRAS (C.). — Lupoérythématoviscérite maligne, associant hémorragies et manifestations cutanées, pulmonaires, méningo-encéphaliques, ganglionnaire et hépato-spléniques. *Presse Médicale*, 1956, 64, 52, 1.231.
- LAURELL (A.B.) et NILSSON (T.M.). — Hypergammaglobulinemia, circulating anticoagulant and biologic false positive Wassermann Reaction. *Journ. Labo. and Clinic Med.*, 1957, 49, 694.
- LEE (S.L.) and SANDERS (M.). — A disorder of blood coagulation in systemic lupus erythematosus. *Journ. Clinic. Investig.*, 1955, 34, 1, 1814.
- MEACHAM (G.C.) and WEISBURGER (A.S.). — Unusual manifestations of disseminated lupus erythematosus. *Ann. Intern. Med.*, 1955, 43, 143.
- MICHAEL (S.R.), VURAL (J.L.), BASSEN (F.A.) and SCHAEFER (L.). — The hematologic aspect of disseminated lupus erythematosus. *Blood*, 1951, 6, 1.059.

- MUELLER (J.F.), RATNOFF (O.) et HEINLE (R.W.). — Observations on the characteristics of an unusual circulating anticoagulant. *Journ. Labo and Clinic Med.*, 1951, 382, 254.
- NILSSON (I.M.) et WENCKERT (A.). — Hyperglobulinemia as the cause of hemophilia like disease. *Blood*, 1953, 8, 1067.
- PIEDRA (J.F.) et VEGAS (F.). — Aparicion de un anticoagulante circulante en un caso de lupus eritematoso diseminado. Estudio hematológico. *Archivos de la Sociedad de Estudios Clinicos de la Habana*, 1956, 49, p. 1.
- RAMOT (B.) et SINGER (K.). — An unusual circulating anticoagulant in systemic lupus erythematosus. *Acta Haematologica*, 1956, 16, 2, 158.
- SANCHEZ MEDAL (L.) et LISKER (R.). — Circulating anticoagulants in disseminated lupus erythematosus. *Brit. Journ. Haematol.*, 1959, 5, 284.
- SOKAL (G.), MASURE (R.) et MORIAU (M.). — Détection thromboélastographique d'anticoagulants circulants. *Acta Haemat.*, 1958, 19, 327-340.
- SWIFT (S.). — A serum anticoagulant factor in systemic lupus erythematosus. *Archives of Dermatology*, 1956, 7, 296.
- TEILLARD J. — Les diathèses hémorragiques par anticoagulant du type antithrombine. L'héparinémie spontanée. *Thèse de Lyon*, 1958.
- THIERS (H.), FAVRE-GILLY (J.), FAYOLLE (J.), COLOMB (D.), CHASSARD (A.) et THOUVEREZ (J.-P.). — Purpura hémorragique mortel avec héparinémie au cours d'une lupoérythématoviscérite. *Lyon Médical*, 1958, t. II, p. 961.
- TOURNIAIRE-LAMICQ (M.). — Les pseudo-hémophilies par anticoagulant du type antithromboplastine ou antithromboplastinogène. *Thèse de Lyon*, 1957.
- WALSH (J.R.) and ZIMMERMAN (H.J.). — The demonstration of the « L.E. » phenomenon in patient with penicillin hypersensitivity. *Blood*, 1953, 8, 65.

TABLE DES OBSERVATIONS

	Pages
BONNIN, COHEN et HICKS. Observation N° 6	24
CONLEY et HARTMANN. Observation N° 2	20
CONLEY et RATHBURN. Observation N° 1	19
DONI et CIONI. Observation N° 20	57
FAVRE-GILLY et NORMAND. Observation N° 19	42
FRICK. Observations N°s 3 et 4	20-22
LEE et SANDERS. Observations N° 11 à 17	33
MEACHAM et WEISBURGER. Observation N° 7	26
PIEDRA et VEGAS. Observation N° 10	29
RAMOT et SINGER. Observation N° 5	23
SANCHEZ, MEDAL et LISKER. OBSERVATION N° 21	57
SWIFT. Observations N°s 8 et 9	27-28
THIERS et FAVRE-GILLY. Observation N° 18	34

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION et HISTORIQUE	17
CHAPITRE PREMIER. — Les observations	19
CHAPITRE II. — Etude clinique :	
— Etiologie	59
— Mode de début	62
— Etat	65
— Evolution	69
CHAPITRE III. — Etude hématologique :	
I - Cytologie Sanguine et Médullaire	71
II - Sérologie et chimie des protéines	72
III - Bilan de coagulation	74
IV - Mise en évidence de l'anticoagulant	79
V - Modes d'action et propriétés de l'anticoagulant	81
VI - Origine de l'anticoagulant circulant. Son substrat protéinique. Ses rapports avec les anticorps	83
CHAPITRE IV. — Application au diagnostic, au pronostic et au traitement :	
— Diagnostic	85
— Pronostic	88
— Traitement	89
CONCLUSIONS	91
BIBLIOGRAPHIE	93
TABLE DES OBSERVATIONS	97

